Secrétariat Université Paul Sabatier

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1974 N° 76

Mardi 2 Juillet, à 11 h 30 Pupan

Contribution à l'étude de la grippe équine

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en 1974

DEVANT

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

MARTIN-SISTERON Michel, Henry, Marie

Né le 4 Août 1950 à DEAUVILLE (Calvados)

Jury :

Président M. ARMENGAUD, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs M. BERTHELON, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. FLORIO, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

TOULOUSE
Imprimerie d'Oc
14, rue Idrac, 14

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0073

Contribution à l'étude de la grippe équine

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1974 — N° 76

Contribution à l'étude de la grippe équine

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en 1974

DEVANT

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

MARTIN-SISTERON Michel, Henry, Marie

Né le 4 Août 1950 à DEAUVILLE (Calvados)

Jury :

Président M. ARMENGAUD, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs M. BERTHELON, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. FLORIO, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

TOULOUSE

Imprimerie d'Oc

14, rue Idrac, 14

1974

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : M. LAUTIE.
Directeurs honoraires : MM. PONS, DARRASPEN, FLORIO.
Professeur honoraires : M. LOMBARD.

PERSONNEL ENSEIGNANT

Chaire de Pharmacie et Toxicologie :
Professeur titulaire ..... **M. GODFRAIN**
Maître-Assistant agrégé .... **Mme BURGAT-SACAZE**

Pharmacie et Toxicologie

Chaire de Physique et Chimie Biologiques et Médicales :
Professeur titulaire ..... **M. RICO**
Maître-Assistant ..... **M. BRAUN**

Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale

Chaire d'Anatomie des animaux domestiques :
Professeur titulaire .... **M. PAVAUX**

Anatomie descriptive - Extérieur
Anatomie appliquée - Tératologie

Chaire de Physiologie et Thérapeutique :
Professeur titulaire ..... **M. RUCKEBUSCH**
Maître de Conférences, non
Chef de Service ..... **M. FARGEAS**
Maître-Assistant ..... **M. TOUTAIN**

Physiologie - Thérapeutique et Pharmacodynamie

Chaire d'Histologie - Anatomie Pathologique :
Professeur titulaire ..... **M. VAN HAVERBEKE**
Professeur sans chaire ..... **M. CABANIE**
Maître-Assistant ..... **M. MAGNOL**

Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique

Chaire d'Hygiène et Industrie des aliments d'origine animale :
Professeur titulaire ..... **M. LABIE**
Maître-Assistant .... **M. EECKHOUTTE**
Maître-Assistant ..... **Mlle BRIZAY**

Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie
des denrées alimentaires d'origine animale

Chaire de Parasitologie et maladies parasitaires :
Professeur titulaire ..... **M. BRIZARD**
Maître de Conférences, non
Chef de Service ..... **M. DORCHIES**

Zoologie appliquée - Parasitologie externe
Parasitologie interne - Clinique

Chaire de Sémiologie et Pathologie médicale des Equidés et Carnivores :
Professeur titulaire ..... **M. FLORIO**
Professeur sans chaire ..... **M. LESCURE**
Maître-Assistant ..... **M. GUELFI**

Sémiologie et Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores - Législation Vétérinaire et déontologie
Clinique

Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des animaux de basse-cour :
Professeur titulaire ..... **M. ESPINASSE**
Professeur sans chaire ..... **M. BEZILLE**
Maître-Assistant ..... **M. TOURNUT**

Sémiologie et Pathologie Médicale du bétail et des animaux de basse-cour - Clinique
Clinique ambulatoire

Chaire de Pathologie Chirurgicale :
Professeur titulaire ..... **M. CAZIEUX**
Maître-Assistant ..... **M. DICKELE**
Maître-Assistant ..... **M. GENEVOIS**

Propédeutique et Sémiologie chirurgicale - Technique Chirurgicale - Pathologie chirurgicale

Chaire de Pathologie de la Reproduction :
Professeur titulaire ..... **M. BERTHELON**
Professeur sans chaire ..... **M. ROYAL**
Maître-Assistant ..... **M. TAINTURIER**

Sémiologie et propédeutique - Pathologie
de la Reproduction - Obstétrique - Clinique

Chaire de Maladies Contagieuses - Zoonose - Législation sanitaire :
Professeur titulaire ..... **M. SAURAT**
Maître de Conférences, non
Chef de Service ..... **M. CHANTAL**
Maître-Assistant ..... **M. GANIERE**

Maladies Contagieuses - Zoonoses -
Législation Sanitaire

Chaire de Pathologie Générale - Microbiologie - Immunologie :
Professeur titulaire ..... **M. LAUTIE**
Maître-Assistant ..... **M. MEIGNIER**

Microbiologie - Immunologie - Pathologie Générale

Chaire de Zootechnie et d'Economie Rurale :
Professeur titulaire ..... **M. QUEINNEC**
Maître-Assistant ..... **M. DARRE**

Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène Générale
Zootechnie - Elevage - Economie Générale
et des productions animales

Chaire d'alimentation :
Professeur titulaire ..... **M. FALIU**
Maître de Conférences, non
Chef de Service ..... **M. GRIESS**
Maître-Assistant ..... **M. PARAGON**

Botanique appliquée et Bromatologie - Agronomie - Alimentation

COURS COMPLÉMENTAIRES — CHARGÉS D'ENSEIGNEMENT

Antibiothérapie des Maladies Infectieuses ..... **M. MONNIER**
Aspect médical des Zoonoses ..... **M. ARMENGAUD**
Energétique ..... **M. LABOUCHE**
Initiation à l'information biomédicale ..... **M. FERNET**
Agronomie ..... **M. COMBRET**
Métabolismes ..... **M. RAYNAUD**

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

UNIV. LEIDEN BIBL.

A NOTRE PERE ET A NOTRE MÈRE,

en remerciement pour l'éducation qu'ils nous ont transmise et la bienveillance avec laquelle ils ont toujours accueilli nos projets.

Modeste témoignage de notre gratitude et de notre amour filial.

A TOUS CEUX QUI NOUS SONT CHERS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur ARMENGAUD,

de l'Université Paul-Sabatier de Toulouse,

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur BERTHELON,

Chevalier de la Légion d'honneur,

qui nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a guidé lors de son élaboration.

Avec le témoignage de notre profonde gratitude pour la bienveillance qu'il a eue a notre égard et l'accueil qu'ils nous a toujours réservé, qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements pour les conseils dont il nous a fait profiter tant sur le plan professionnel que sur le plan humain.

Hommage respectueux.

Monsieur le Professeur FLORIO,

Directeur honoraire de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Chevalier de la Légion d'honneur,

Officier de l'Ordre National du Mérite,

qui a accepté de faire partie du jury de notre thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

A TOUS NOS MAÎTRES

DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE.

PLAN

INTRODUCTION

DÉFINITION

IMPORTANCE

IMPORTANCE MÉDICALE

II. — IMPORTANCE ÉCONOMIQUE

III. — IMPORTANCE HYGIÉNIQUE

ESPÈCES ATTEINTES.

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE.

ÉPIDÉMIOLOGIE.

I. — EXTENSION DE LA GRIPPE ÉQUINE EN FRANCE

II. — ÉVOLUTION DE LA GRIPPE ÉQUINE AU SEIN D'UN EFFECTIF.

III. — UN EXEMPLE DE L'ÉVOLUTION D'UNE GRIPPE ÉQUINE DANS UN ÉLEVAGE DE PUR-SANG ANGLAIS.

ÉTIOLOGIE.

I. — LE VIRUS GRIPPAL.

A) *Caractères du virus grippal :*

1) Caractères physico-chimiques
2) Classification
3) Culture
4) Pouvoir pathogène
5) Pouvoir antigène et immunigène
6) Résistance du virus grippal

B) *Matières virulentes :*

C) *Réceptivité :*

D) *Transmission :*

E) *Voies de pénétration :*

II. — LES GERMES SECONDAIRES

PATHOGÉNIE.

SYMPTOMES.

I. — FORMES VIRALES PURES

1) *Incubation*

2) *Formes mineures*

3) *Formes majeures :*

a) Signes cliniques
b) Signes hématologiques et biochimiques
c) Complications
d) Évolution
e) Convalescence

II. — FORMES COMPLIQUÉES PAR DES GERMES SECONDAIRES

LÉSIONS.

DIAGNOSTIC.

I. — DIAGNOSTIC ÉPIDÉMIOLOGIQUE

II. — DIAGNOSTIC CLINIQUE

III. — DIAGNOSTIC EXPÉRIMENTAL

1) Isolement du virus
2) Diagnostic sérologique

IV. — DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

PRONOSTIC.

I. — PRONOSTIC MÉDICAL

II. — PRONOSTIC ÉCONOMIQUE

TRAITEMENT.

I. — TRAITEMENT HYGIÉNIQUE

II. — TRAITEMENT MÉDICAL

PROPHYLAXIE.

I. — PROPHYLAXIE SANITAIRE

II. — PROPHYLAXIE MÉDICALE

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

L'élevage du cheval en France, a subi de profondes modifications. Le secteur des chevaux de trait est en régression nette (37 300 produits, pour 67 690 juments, sont nés en 1971, alors qu'en 1966 il y en avait eu 69 960, pour 125 544 juments); par contre, le secteur du cheval de sport est en pleine expansion :

- on comptait, en 1970, 446 étalons « Pur-Sang » (contre 363 en 1967), 594 étalons « Trotteurs Français » (contre 476 en 1967), 378 étalons « Arabes », « Anglo-Arabes » ou « Selle Français » (contre 295 en 1967).

- en 1970, ont été saillies 7 717 juments « Pur-Sang » (contre 6 229 en 1967), 9 171 juments « Trotteurs Français » (contre 7 304 en 1967), 8 833 juments « Arabes », « Anglo-Arabes » ou « Selle Français » (contre 6 512 en 1967) et 4 467 juments non confirmées.

- il est né, en 1970, 4 400 poulains « Pur-Sang », 4 950 poulains « Trotteurs Français » et environ 7 000 poulains « Arabes », « Anglo-Arabes », « Selle Français » et « non confirmés ».

- en 1970, ont été disputées 6 583 épreuves au trot et 5 749 épreuves au galop (dont un tiers en obstacles et deux tiers en plat); il y a dans la régions parisienne une ou deux réunions de courses tous les jours; de très nombreuses réunions sont organisées en Province par plus de 350 sociétés de courses !

L'importance des sports équestres est, elle aussi, considérable...

Ce développement de l'élevage du Cheval de Sport ne cesse aujourd'hui de se confirmer; et du fait même de sa valeur toujours croissante, de son mode d'utilisation, qui nécessite de nombreux déplacements, des rassemblements fréquents etc..., du fait des performances exigées de cet athlète dont la « forme physique » doit être entretenue avec soin, la pathologie de cet animal a revêtu un nouveau visage et certaines maladies ont pris une importance qui ne leur était pas, jusqu'alors, connue.

Il en est ainsi de la grippe équine, dont l'importance médicale, économique et hygiénique ne permet pas qu'on la relègue au rang de maladie secondaire. Les Sociétés Mères, dans le domaine des courses, et la Fédération Française des Sports Equestres ont bien compris ce problème, puisqu'elles ont rendu obligatoire la vaccination des chevaux participant à des épreuves publiques.

DÉFINITION

La Grippe équine ou Influenza équine, est une maladie infectieuse, contagieuse, virulente et inoculable. Elle est déterminée par un ultravirus appartenant au groupe des Myxovirus, sous-groupe Influenzae type A; chez le cheval, elle est dûe à l'intervention, soit d'un virus grippal spécifiquement équin : Myxovirus Influenzae A/Equi, soit exceptionnellement d'un virus humain.

La grippe sévit parfois sous une forme inapparente ou larvée, que seules la virologie et la sérologie permettent de mettre en évidence.

Dans sa forme clinique classique, elle se manifeste par un syndrome fébrile accompagné d'une atteinte de l'état général pendant 2 à 4 jours et précédant l'apparition d'une laryngotrachéobronchite catarrhale avec jetage mucopurulent, toux forte et expectorante, et existence de râles muqueux décelables à l'auscultation. L'évolution de cette forme classique dure 2 à 3 semaines; la convalescence est longue.

Assez fréquemment, la grippe classique se complique; on voit alors se développer des bronchites chroniques ,bronchopneumonies, sinusites, myocardites etc... Des germes de sortie prennent le relais et profitent du terrain préparé par la maladie virale.

Source de nombreux incidents, tant au haras qu'à l'entraînement, la grippe équine est une affection dont l'importance n'est pas à négliger dans l'ensemble des problèmes sanitaires posés par les déplacements parfois éloignés, internationaux ou intercontinentaux, et de plus en plus fréquents, des chevaux, soit pour des réunions sportives, soit dans le cadre de l'élevage. Son traitement se limite en fait, essentiellement, à lutter contre les complications microbiennes.

Du point de vue prophylactique, l'extension de la vaccination est seule capable de réduire les épidémies et d'apporter une solution, sur le plan collectif par une régression de l'affection, et sur le plan individuel en évitant ainsi de voir arrêtée la carrière de course, parfois classique, de tel cheval sur lequel on fondait de grands espoirs.

⁂

HISTORIQUE

L'ensemble des diverses pneumopathies d'origine virale affectant le cheval a donné lieu, depuis le début du siècle, à de nombreux travaux, et l'identification de ces affections n'en a pas été aisée, tant était grande la confusion qui régnait.

Nocard et Leclainche, en 1903, parlèrent de « typho-anémies » dont le caractère majeur et commun était une atteinte de l'état général avec fièvre — et d'« affections respiratoires ».

Peu après, Carre et Vallée identifièrent l'anémie infectieuse.

Puis, en 1911, Poels et Basset étudièrent la fièvre typhoïde du cheval et isolèrent un virus responsable de cette « typhose ».

En 1913, Gafky et Luhrs isolèrent un autre virus, responsable de la pneumonie contagieuse.

En 1934, Waldmann et Kobe se penchèrent sur l'étude d'une toux, contagieuse, décrite dans la région de Hoppegarten : la « Toux de Hoppegarten » et identifièrent un virus responsable de cette affection.

Dès lors, on distinguait chez le cheval :

— les bronchites contagieuses (dont la Toux de Hoppegarten)
— la pneumonie contagieuse
— la gourme
— la fièvre typhoïde
— l'anémie infectieuse
— l'avortement des juments, à propos duquel Dimock et Edwards ont isolé aux U.S.A. un ultra-virus lors d'une enzootie d'avortements accompagnés de troubles respiratoires.

Ces données furent remaniées dès 1943, lorsque Jones et Maurer décrivirent l'Influenza equine et isolèrent un virus dont Doll, plus tard, montra l'identité avec l'agent de l'avortement contagieux qu'il nomma « Rhinopneumonie ».

En 1954, ce même Doll, à Bucyrus dans l'Ohio, isola à partir de chevaux atteints d'une affection très contagieuse, proche de la fièvre typhoïde, un virus responsable de cette maladie, dont il considéra que les lésions caractéristiques étaient des lésions d'artérite et qu'il dénomma « Artérite à virus ».

C'est, en fait, en 1956, que commença l'étude de la grippe équine. Sovinova, Tumova, Poutska et Nemec identifièrent, cette année là, sur des chevaux de Tchécoslovaquie, une souche virale du groupe des Myxovirus grippaux : A/Equi/Praha/56, qui, du point de vue de son

pouvoir hémagglutinant, possède avec la souche A_2 Asia humaine l'analogie d'hémagglutiner les hématies de cheval, de porc et de bovidés, à l'inverse des autres souches humaines de type A.

Dès 1957, l'Organisation Mondiale de la Santé fit effectuer des contrôles sérologiques dans l'espèce équine, afin de connaître ses possibilités d'infection par la souche humaine A_2Asia. A l'issue de ces travaux, KAPLAN et PAYNE, dans leur rapport de 1959, indiquèrent que certains prélèvements (effectués en Hollande et Tchécoslovaquie) laisseraient supposer une contamination réciproque entre les espèces humaine et équine, par la souche A_2Asia. Peut-être y a-t-il eu corrélation entre la Pandémie grippale humaine de 1957 et la grippe équine de 1956. La question ne fut pas résolue.

En 1961, d'autres enquêtes sérologiques furent menées chez le cheval, notamment dans un but d'étude des inhibiteurs spécifiques de l'hémagglutination de la souche humaine A_2. Il fut ainsi montré qu'aucune infection par des virus humains de type A_1 ou A_2 ne pouvait être mise en évidence, alors que l'infection par le virus A/Equi/1/Prague/56 était rencontrée, accompagnée ou non de symptômes en général peu graves.

En 1963, une épidémie grippale sévit aux U.S.A. dans divers Etats (Floride, Kentucky, Ohio, Nebraska, Californie); WADDELL, TEIGLAND et SIGEL mirent alors en évidence l'action de 2 souches virales : A/Equi/1/Praha/56, déjà connue, et A/Equi/2/Miami/63.

Un vaccin bivalent fut alors expérimenté.

Cette même année, en Grande-Bretagne, une infection se développa et permit l'isolement d'une souche nouvelle A/Cambridge/63, proche de la souche Prague/56, par BEVERIDGE, MAHAFFEY et ROSE; aucune souche américaine ne fut alors décelée, malgré les importantes relations qui existent, dans le domaine hippique, entre ces deux pays.

Au Canada, de 1960 à 1963, des recherches furent faites au cours d'épizooties de grippe; elles permirent de mettre en évidence des infections par les souches A/Equi/2/Miami/63 et A/Equi/1/Prague/56. Une étude de DITCHFIELD, MAC PHERSON et ZBITNEW révéla des anticorps contre un virus grippal humain de type C chez des chevaux dont certains présentèrent même des signes cliniques d'affection respiratoire.

En France, des études entreprises à partir de 1965, lors d'épizooties de grippe, permirent l'isolement et la caractérisation de plusieurs souches virales.

Tout d'abord, BRION, M^lle^ CATEIGNE, M. FONTAINE, MORAILLON et M. P. FONTAINE identifièrent une souche A/Equi/Alfort/65 qui semblait apparentée à la souche A/Equi/2/Miami/63 et dont l'inoculation reproduisit une grippe clinique.

Ensuite, de 1965 à 1967, COTTEREAU, PROY, SOHIER et M^me^ HENRY isolèrent plusieurs souches virales dénommées A/Equi/2/France/1/65 ; A/Equi/2/France/3/65 ; A/Equi/2/France/2/65 ; A/Equi/2/1/67 ; A/Equi/2/2/67 ; A/Equi/2/3/67 ; isolées dans l'Isère ; A/Equi/2/4/67 et A/Equi/2/5/67 ; isolées à Chantilly.

En 1967, JOUBERT, GUARRIGUE, MAITRE et OUDAR isolèrent plusieurs souches qu'après recherches ils rattachèrent au type A/2/Miami/63.

A Garches, RECULARD, CATEIGNE, CABERT et GIRARD mirent en évidence, à l'occasion d'une épidémie, plusieurs souches virales; une étude comparative alors entreprise montra ieur analogie avec la souche A/2/Miami/63.

En 1971, BERTHELON et RAMPIN isolèrent, lors d'une épizootie de grippe qui a sévi dans un élevage de Pur-Sang Anglais, un virus A/Equi/1. C'était la première fois qu'il était isolé en France un virus de ce type.

En République Fédérale Allemande, les recherches effectuées par MAYR, PETTE et PAPE révélèrent des infections par les souches virales A/Equi/1/Prague/56 et A/Equi/2/Miami/63.

*
**

IMPORTANCE

La grippe équine revêt actuellement une grande importance, tant sur le plan médical que sur les plans économique et hygiénique.

I. — IMPORTANCE MÉDICALE

• La forme pure de la grippe équine est, en général, relativement bénigne du point de vue médical.

Parfois, elle est inapparente ; parfois, elle est cliniquement exprimée et on note alors une hyperthermie (39,5° C à 40,5° C) accompagnée d'un état typhique, puis très vite une trachéobronchite catarrhale, avec jetage et toux.

L'évolution totale dure un mois environ, mais la guérison peut survenir en 10 jours, à l'aide d'une thérapeutique énergique. Certains incidents ont été remarqués lors d'évolution d'infection grippale pure, notamment de nombreuses bronchites ou bronchiolites chroniques, des emphysèmes pulmonaires, des cas d'insuffisance myocardique ou de catarrhe intestinal chronique [45].

La mortalité lors d'infection grippale pure est très faible.

• La forme compliquée de la grippe est beaucoup plus sévère; lorsque des facteurs prédisposants leur permettent de se développer, les infections bactériennes secondaires se manifestent et atteignent jusqu'à 45 % de l'effectif dans lequel sévit la grippe [46]. Des études statistiques ont montré que la mortalité pouvait s'élever jusqu'à 6 % de ces cas de formes compliquées.

Des études anatomopathologiques, effectuées sur les animaux morts d'un effectif, ont permis de révéler des lésions de pneumonie, de périartérite, de bronchite, d'œdème pulmonaire et de dégénérescence des autres viscères [46].

Dans un élevage de Pur-Sang Anglais, outre un cas d'œdème pulmonaire, de nombreuses complications furent observées avec évolution d'abcès dûs à Streptococcus equi et localisés de façon très variée : cuisse, croupe (avec ouverture en région périanale), mamelle, rétropharynx, auge, tempe, aine et région rénale[8]. Dans cet élevage, une jument est morte au cours d'une manifestation d'œdème et de congestion pulmonaire; une autre a dû être abattue.

On comprend donc la gravité médicale de la grippe équine, dûe beaucoup plus à la fréquence et à la sévérité des complications qu'à l'action du virus proprement dit.

II. — IMPORTANCE ÉCONOMIQUE

L'importance économique de la grippe équine est grande et liée surtout à sa contagiosité et au temps de convalescence relativement long qui suit l'évolution de la maladie.

Les sources de la contagion sont souvent méconnues; des cas ont été observés où le transport du contage avait dû être effectué par des palefreniers; dans certaines écuries, la maladie est apparue à la suite de l'hébergement de chevaux dans des boxes non désinfectés et vidés 2 jours auparavant de leurs hôtes habituels; la contamination, après introduction d'un cheval malade, est cependant la plus fréquente. On comprend donc, du fait même des conditions d'exploitation et d'utilisation du cheval de course, les multiples possibilités de contamination qui s'offrent, tant sur les champs de courses, que sur les terrains d'entraînement [19]. De tels rassemblements de chevaux favorisent l'extension de cette grippe dont la contagiosité est déjà grande. La morbidité est donc toujours importante. Une étude entreprise aux Etats-Unis sur l'épizootie de grippe qui a sévi en 1963, a permis de montrer que l'extension de la maladie sur le territoire avait correspondu au transport des chevaux [58].

A l'Institut Pasteur de Garches, lors de l'épidémie de grippe de décembre 1965, 22 % des 423 chevaux ont été atteints (et le taux de mortalité y fut même de 4 %) [92].

Lors de l'épidémie sévère qui a affecté au printemps 1968 le centre d'entraînement de Chantilly-Lamorlaye, la morbidité s'est élevée à 85 % chez les poulains [61]. En 1969, une épidémie sévit dans les écuries du champ de courses d'Athènes, affectant 95 % des 550 chevaux qui s'y trouvaient [75].

Si la contagiosité est donc grande, l'immobilisation des chevaux atteints est aussi très importante. Tous les auteurs s'accordent à penser que la convalescence de la grippe est longue [16-36]; elle interromp l'entraînement pendant 1 à 2 mois, voire même plus longtemps (jusqu'à 6 mois dans certains cas [43]).

On comprend donc la gravité économique que peut revêtir la grippe, lorsqu'elle sévit au début d'un meeting de courses. Les statistiques établies d'après le nombre des partants, par les sociétés de courses, sont à cet égard éloquentes et il ne suffit que de comparer les chiffres donnés pour les mêmes périodes, pendant deux années successives, dont l'une lors d'une épidémie de grippe, pour s'en rendre compte.

Lorsque l'on sait, de plus, que les courses vivent du Pari Mutuel, on comprend mieux l'importance économique d'une affection comme la grippe ; elle est à l'origine, bien sûr, d'une diminution du nombre des engagements et d'une augmentation des forfaits, à ce point marquées que l'on a pu voir des réunions hippiques dont plusieurs courses ne réunissaient que 4 partants ; les enjeux du Pari Mutuel s'en trouvaient donc réduits de ce fait, d'autant que l'intérêt, pour le parieur, de telles courses, se trouvait très limité.

Le Pari Mutuel estime ainsi, lors de certaines épidémies qui ont sévi dans la région parisienne, avoir perdu plusieurs dizaines de millions de francs d'enjeux.

Si l'importance économique de la grippe est très grande, lorsqu'elle sévit dans les centres d'entraînement, elle n'en est pas pour autant négligeable au haras. Il n'est besoin, pour en faire la démonstration, que de citer un exemple qui a été observé dans un élevage de Pur-Sang Anglais. A la suite de l'évolution de la grippe dans ce haras, de nombreux défauts de nidation ont été remarqués chez des poulinières. Les juments y étaient suivies avec soin : présentées au boute-en-train trois fois par semaine et examinées 28 jours après la fin des chaleurs. Il est peu vraisemblable que de nombreuses erreurs de diagnostic de gestation précoce aient été faites, et pourtant 8 juments sur 50 n'ont pas développé de prolans. Leur gestation a donc été interrompue par défaut de nidation au cours de l'évolution grippale. Sur ces 8 juments, une seule fut fécondée ensuite, bien que toutes aient présenté ultérieurement des manifestations œstrales normales. Etant donné que d'autres poulinières tout à fait normales de ce haras n'ont pas été fécondées par suite de dysfonctionnement utérin, on peut estimer que la grippe a posé des problèmes de reproduction chez 50 % des poulinières [8].

III. — IMPORTANCE HYGIÉNIQUE

L'importance hygiénique de la grippe équine est grande. Bien que l'on ait naguère nié les relations qui pouvaient exister entre la grippe équine et les autres grippes, et plus précisément la grippe humaine, on sait aujourd'hui que cette affection peut se comporter comme une zoonose.

La recherche de l'origine des nouvelles souches pandémiques de virus grippal a posé de nombreux problèmes ; Shope fut le premier, qui, reprenant ses propres travaux sur la grippe porcine, pensa qu'il existait peut-être une relation entre celle-ci et la pandémie de grippe

humaine de 1957 qui, à partir de la Chine, s'était répandue dans le monde entier [101-102].

De nombreuses études ont été ensuite entreprises, notamment par l'Organisation Mondiale de la Santé, dans le but de savoir si, au cours de la pandémie de 1957, l'infection était apparue chez des porcins et des équins et s'il y avait un lien avec la pandémie humaine. On vit ainsi que la grippe équine avait sévi dans des pays où elle avait été jusque là ignorée. Les animaux jouent un rôle réel dans l'épidémiologie de la grippe humaine, soit comme des réservoirs potentiels de souches virales, soit comme des éléments favorisant l'apparition de nouvelles souches qui se propagent ensuite [52].

Certaines observations cliniques et des examens sérologiques réalisés sur des équins et des humains ont permis de montrer que la grippe peut se comporter comme une zoonose.

De même, plusieurs infections expérimentales, réalisées sur des volontaires humains avec du virus de la grippe équine ou, inversement, sur des chevaux avec des souches virales d'origine humaine, permettent de conclure aussi dans le même sens.

— *Observations cliniques sur des équins :*

• En Bulgarie, une étude a été entreprise à l'occasion d'une épidémie de grippe qui a sévi lors de l'automne 1969 dans 13 établissements du district de Varna. Sur 17 échantillons de sérum prélevés, 10 ont donné des tests d'hémagglutination positifs vis-à-vis du virus Influenza A_2, souche 395-69 (« Hong-Kong ») originaire d'U.R.S.S. Un autre prélèvement fut effectué un peu plus tard sur chacun de ces chevaux et dans tous les cas, le taux d'anticorps révélé fut plus élevé que lors du premier examen. Il est à noter que ces prélèvemnts se sont révélés aussi positifs à l'égard du virus A/Equi/2, souche Miami 63 [73].

• Au cours d'une épidémie spontanée de grippe sur des chevaux, il a été observé des symptômes classiques (fièvre avec hyperthermie jusqu'à 40,6° C pendant 2 à 3 jours, apathie, anorexie, toux et jetage nasal mucopurulent) ; les examens sérologiques effectués ont montré un taux d'anticorps élevé à l'égard du virus A_2/Hong-Kong (jusqu'à 1/2560). Cependant, l'isolement du virus à partir du jetage nasal n'a pu être réalisé. La morbidité lors de cette épidémie a varié entre 0,05 et 11,7 %, et la mortalité entre 0,1 et 6,9 %. Dans la population humaine de la région, des anticorps contre la souche A_2/Hong-Kong ont été mis en évidence à la même époque [106].

— *Observations cliniques sur des humains :*

Aucune concordance chronologique n'a été mise en évidence entre les épidémies de grippe humaine et les épidémies de grippe équine. Cependant, il existe parfois une parenté antigénique entre les souches, humaines et équines, isolées [4].

— *Recherches sérologiques sur des équins :*

• Une étude entreprise sur 37 chevaux a permis de montrer, en 1967, au cours d'une épidémie de grippe humaine, que 12 d'entre eux présentaient des anticorps à la fois vis-à-vis du virus A/Equi/2 et vis-à-vis du virus A_2 de la grippe humaine [122].

• Des recherches, effectuées dans divers pays par l'Organisation Mondiale de la Santé, ont mis en évidence que de nombreux chevaux présentaient des traces d'infection par des souches humaines, notamment en Hollande et en Tchécoslovaquie ; dans la plupart des cas, ils avaient fait une infection inapparente.

De nombreuses difficultés ont été rencontrées lors de ces recherches en raison de la présence d'inhibiteurs non spécifiques — notamment inhibiteur γ et inhibiteur α qui agissent sur toutes les souches A_2 et qu'il fallait détruire [16].

• En Allemagne, en 1973, des études séro-épidémiologiques ont été réalisées afin de mettre en évidence la répartition des infections grippales chez le cheval. 189 prélèvements de sérum ont été faits dans des écuries où sévissait une affection respiratoire. 24 % d'entre eux possédaient des anticorps à la fois contre les virus A_2/Hong-Kong/1/68 et A_2/Equi/2/Miami/63, et 4 % contre le virus A_2/Hong-Kong seulement [111].

— *Recherches sérologiques sur des humains :*

• En 1965, Minuse et coll. ont effectué des recherches d'anticorps chez l'homme, par les techniques d'inhibition de l'hémagglutination et de neutralisation sur œuf embryonné. Ils ont obtenu des résultats négatifs en ce qui concerne la souche A/Equi/1 ; par contre, des taux significatifs ont été mis en évidence dans certains sérums vis-à-vis de la souche A/Equi/2 [16].

• Drescher, à Berlin, en 1965, a trouvé des anticorps spécifiques dans les sérums de 4 personnes lors d'une épizootie qui sévissait en Angleterre et qui était provoquée par la souche A/Equi/2 (dite Milford/63) [16].

• En 1967, MASUREL et coll. ont fait des études relatives à la teneur en anticorps vis-à-vis des souches grippales équines dans les sérums humains.

Sur 434 prélèvements effectués sur des humains âgés de moins de 60 ans, 2 seulement contenaient des anticorps vis-à-vis de la souche A/Equi/2/63 ; par contre, 50 prélèvements sur 435 provenant d'humains âgés de plus de 60 ans renfermaient des anticorps. On peut donc penser qu'un virus grippal équin, d'une souche voisine de la souche A/Equi/2/63 avait sévi une dizaine d'années après la pandémie de grippe de 1889-1890 qui, elle, était dûe au virus A_2/Asia [72].

— *Infection expérimentale d'équins par un virus de la grippe humaine :*

Une étude, menée aux U.S.A. en 1970, sur des poneys, a permis de montrer qu'après inoculation par voie intranasale de virus grippal Hong-Kong (A_2/Phila/101/68) de titre élevé, ils ont tous été infectés et ont éliminé pendant 7 jours au minimum, du virus dans leurs sécrétions nasales. Une étude sérologique faite sur ces poneys a révélé, par les techniques de neutralisation et de déviation du complément, une augmentation du taux des anticorps vis-à-vis des souches Hong-Kong et A/Equi/2. Il a été noté, de plus, sur l'un des animaux, une augmentation du taux d'anticorps vis-à-vis de la souche A/Equi/1.

Aucun symptôme grippal n'a été mis en évidence au cours de cette expérimentation [112].

— *Infections expérimentales d'humains par des virus de la grippe équine :*

Des infections expérimentales ont été faites, à plusieurs reprises, sur des volontaires humains, avec des souches virales A/Equi/2. Les recherches faites après inoculation ont permis de montrer que les deux tiers environ des volontaires étaient infectés avec augmentation du taux des anticorps contre la souche A/Equi/2 chez environ la moitié d'entre eux.

Il semble que les virus grippaux humains et animaux possèdent des antigènes communs, en raison de la montée concomitante, chez les volontaires, des taux d'anticorps vis-à-vis de souches grippales humaines avec lesquelles ils avaient été auparavant en contact (par exemple : A_2/Japon/305/57 ; A_2/Bethesda/10/63) (54-3-56).

Quelques données virologiques :

• TUMOVA et SCHILD ont étudié les relations qui existaient entre les antigènes d'enveloppes (hémagglutinine et neuraminidase) de virus

grippaux isolés chez divers hôtes, et notamment chez des équins et des humains.

L'étude des spécificités antigéniques de l'hémagglutinine a permis le classement des virus grippaux d'origine humaine en plusieurs sous-types (H_0, H_1, H_2) et de ceux d'origine équine également (Heq 1, Heq 2).

Peu de relations antigéniques existent entre les hémagglutinines ; néanmoins, il en a été mis en évidence à propos du virus A/Hong-Kong/68 et de souches virales équines.

En ce qui concerne les neuraminidases, 4 variétés se retrouvent dans les sous-types A_0, A_1, A_2 de la grippe humaine, très voisines de celles des virus Equi/1 et Equi/2, et d'ailleurs aussi des virus classiques de la grippe porcine et de la grippe aviaire [114].

• Webster et Laver, dans une étude réalisée sur la souche A/Hong-Kong/68 de la grippe humaine, ont montré qu'elle renfermait une neuraminidase apparentée à celle des anciennes souches asiatiques, mais que son hémagglutinine était totalement distincte ; la séquence des aminoacides qui forment les 4 chaînes polypeptidiques de cette hémagglutinine du virus Hong-Kong est à ce point différente de celle des anciennes souches Asia, que les auteurs ont envisagé que la souche Hong-Kong ne résultait pas d'une mutation d'une souche pré-existante, mais qu'elle était un recombinant génétique constitué lors de l'infection mixte d'un mammifère, par exemple, par un virus grippal propre à son espèce et qui aurait apporté l'hémagglutinine et par un virus grippal humain asiatique A_2 qui aurait apporté la neuraminidase.

La mise en évidence, notamment, de deux souches de virus, isolées à partir de chevaux et de canards, A/Equi/1/Miami/63 (Heq 1, Neq 2) dont certaines sous-unités d'hémagglutinines réagissent de façon croisée avec celles de la souche Hong-Kong de la grippe humaine A/Hong-Kong/1/68 (H_3 N_2) laisserait à penser, compte-tenu de la grande ressemblance qui existe entre les chaînes polypeptidiques légères des hémagglutinines de ces souches virales, qu'elles dérivent par recombinaison génétique d'une souche initiale commune.

On comprend donc le rôle important que peut jouer le cheval dans l'épidémiologie de la grippe humaine [63-117].

• Une étude, menée par Pereira pour mettre en évidence la variation antigénique du virus grippal équin, a montré également que certaines souches A/Equi présentaient avec la souche A/Hong-Kong/68 de la grippe humaine, une parenté antigénique entre leurs hémagglutinines [82].

L'ensemble des expérimentations réalisées et des observations cliniques qui ont été faites montrent donc qu'il n'y a pas de séparation très précise entre les diverses souches de virus grippaux. Sans nul doute, la naissance de nouvelles épidémies mondiales chez l'homme est liée à l'apparition de nouveaux sous-types antigéniques que des « réservoirs animaux », et notamment le cheval, conservent, et même peut-être, induisent...

L'importance hygiénique de la grippe équine est grande.

Note : tous les faits qui sont rapportés ci-dessus concernent des virus grippaux de type A. En effet, les seules souches virales de la grippe équine sont du type A.

Néanmoins, diverses études ont permis de mettre en évidence des infections de chevaux par des virus humains des types B et C.

Ditchfield, au Canada, a mis en évidence chez des chevaux, des anticorps contre un virus de type B, en 1963 [32].

Warburton, en Australie, a isolé des souches de virus B sur des chevaux cliniquement atteints ; ces souches furent ensuite identifiées à d'autres, isolées chez l'homme [115].

Bonaduce, en Europe, a isolé des virus B chez des chevaux qui ont développé ensuite des anticorps spécifiques contre la souche B/Lee de l'homme [13].

Diverses expérimentations ont été menées par Kasel avec des virus de type B ; les résultats montrèrent que le cheval est sensible à ce type dont le rôle dans les conditions naturelles est mal connu [55].

En ce qui concerne le type C, peu de connaissances sont encore certaines. Ditchfield, cependant, a mis en évidence, au Canada, des anticorps contre ce type dans les sérums de certains chevaux [32].

Toutes ces données compliquent encore l'étude de ce problème complexe que représente le rôle du cheval dans l'épidémiologie de la grippe humaine.

Son étude est néanmoins importante en raison des efforts énormes qui sont actuellement déployés pour lutter contre les pandémies de grippe humaine.

ESPÈCES ATTEINTES

Les grippes, affections provoquées par des Myxovirus, peuvent frapper un grand nombre d'espèces animales. Les souches virales en cause sont très nombreuses et souvent spécifiques de telle ou telle espèce. Néanmoins, dans le cadre des études très variées qui ont été menées à propos de la grippe, on a pu remarquer que certains animaux peuvent être infectés, soit naturellement, soit expérimentalement, par une souche virale qui ne leur est pas spécifique, et manifester des signes cliniques. D'autres enfin, sans que l'on ait vu une quelconque manifestation clinique, peuvent développer des témoins sérologiques de l'infection, qui prouvent un contact antérieur avec le virus.

Des études semblables ont été réalisées à propos du Myxovirus Influenzae equi.

• **Animaux ayant manifesté des signes cliniques après une infection naturelle :** les équidés et surtout le cheval.

• **Animaux ayant manifesté des signes cliniques après une infection expérimentale :** furet, poulet... Des expériences menées chez l'homme ont montré qu'il pouvait aussi présenter des signes cliniques après une inoculation expérimentale.

• **Animaux ayant présenté des traces sérologiques :** Il s'agit surtout d'oiseaux. Des recherches faites en U.R.S.S. ont montré qu'un certain nombre d'oiseaux migrateurs avaient un taux d'anticorps important vis-à-vis des souches virales de la grippe équine.

— *Recherches effectuées dans le Nord de l'U.R.S.S.* [121] :

Des anticorps ont été trouvés chez des mouettes (Larus argentatus et Stercorarius pomarinus), des canards (Clangula hyemalis, Aythya marila et Podiceps ruficollis), des grands plongeons (Gavia arctica).

— *Recherches effectuées dans l'Est de l'U.R.S.S.* [104] :

Des anticorps ont été trouvés sur des canards (Anas crecca, Anas falcata et Anas platyrhynchos).

⁂

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

La grippe équine est une affection qui sévit dans de très nombreux pays répartis dans le monde entier. On a pu suivre l'extension des deux souches A/Equi/1 et A/Equi/2 sur les différents continents.

- Des grippes dues au virus A/Equi/1/Prague/56 ou à des virus de souches voisines ont été observées : en Allemagne, en Australie, en Autriche, au Canada, au Danemark, en Finlande, en France, en Grande-Bretagne, en Hongrie, en Irlande, en Italie, en Nouvelle-Zélande, aux Pays-Bas, en Pologne, en Roumanie, en Suisse, en Tchécoslovaquie, en U.R.S.S., aux U.S.A. et dans divers pays africains.

- Des grippes dues au virus A/Equi/2/Miami/63 ou à des virus de souches voisines ont été observées : en Allemagne, en Autriche, au Canada, au Danemark, en France, en Grande-Bretagne, en Irlande, en Italie, au Japon, au Mexique, aux Pays-Bas, en Roumanie, en Suisse, en U.R S.S., en Uruguay, aux U.S.A., en Yougoslavie etc.

- Des grippes dues à des virus de type Asia ont été observées : en Irlande, en Italie, aux Pays-Bas, en Tchécoslovaquie, en U.R.S.S. etc.

ÉPIDÉMIOLOGIE

I. — EXTENSION DE LA GRIPPE ÉQUINE EN FRANCE

La grippe équine est connue depuis longtemps, mais son étude, dans le cadre des maladies infectieuses respiratoires du cheval, n'a pu être vraiment précisée qu'à partir du moment où son étiologie a été connue de façon précise.

En France, il a fallu attendre que le virus A/Equi/2/Miami soit décelé, en 1964, pour que le problème de la grippe équine soit étudié de façon suivie, en raison de l'importance qu'il représentait alors.

Ayant sévi d'abord, au cours de l'automne 1964, dans des effectifs militaires de la région parisienne, la maladie gagna la région Cagnoise avec les chevaux qui y avaient été emmenés pour le meeting d'hiver. Elle remonta ensuite avec eux dans les centres d'entraînement de Chantilly et Maisons-Laffitte, puis atteignit la région du Nord et la Normandie.

Au cours de l'année 1966, elle continua de s'étendre dans le pays, se manifestant ensuite dans quelques régions en 1967. Pendant cette période, toute l'Europe Occidentale était affectée [61].

En 1968, la grippe équine sévit à nouveau à Chantilly et dans sa région. Le mode épidémiologique rencontré alors le plus couramment fut celui d'endémies saisonnières [78].

En 1971, la vaccination, qui était déjà largement utilisée, fut rendue obligatoire pour les Pur-Sang à l'entraînement par le biais de l'impossibilité de faire courir des chevaux non vaccinés. Cela a réduit considérablement l'extension de la grippe équine, sauf chez les Trotteurs, qui ont été victimes de plusieurs épidémies sévères (hiver 1973 ; été 1973 notamment) et pour lesquels la vaccination a été aussi rendue obligatoire, dans les mêmes conditions que pour les Pur-Sang, à partir de janvier 1974.

Au cours de toutes les épidémies étudiées, les virus isolés furent toujours de la souche A/Equi/2/Miami ou d'une souche voisine. Dans un cas seulement, en 1971, un virus de la souche A/Equi/1/Prague fut isolé ; c'était la première fois en France qu'on le mettait directement en évidence, alors que certainement, les premières épidémies de grippe qui ont frappé l'Europe Occidentale étaient dûes à cette souche.

II. — ÉVOLUTION DE LA GRIPPE ÉQUINE AU SEIN D'UN EFFECTIF

En général, on considère qu'il existe peu de différences entre les infections dûes au virus A/Equi/1 et au virus A/Equi/2, quoique les enzooties dûes au virus A/Equi/2 soient parfois plus graves selon certains auteurs [43]. Nous les étudierons donc ensemble.

La grippe équine apparaît après une période d'incubation estimée à 2 ou 3 jours, sous forme d'enzooties habituellement explosives [66]. La maladie se transmet rapidement par contact direct ou indirect avec les sécrétions qui souillent l'air, les aliments, l'eau et le matériel [34]. C'est dire toute l'importance que peuvent avoir dans l'apparition de la maladie, outre l'introduction de chevaux malades ou contaminés, l'utilisation de matériels souillés, une mauvaise hygiène des boxes, le recours aux soins d'un même palefrenier pour des chevaux sains et des chevaux malades ; les oiseaux même pourraient jouer un rôle dans la transmission de la grippe.

L'affection, au sein d'un effectif, atteint jusqu'à 80 % des chevaux en un temps qui varie de 9 jours [44] à 2 mois et plus [8]. Elle s'étend progressivement mais sans exactement « suivre le rang ». Les chevaux sont atteints quels que soient leur âge, leur sexe et leur race. Les symptômes prédominants sont la fièvre (38°C à 41°C), le catarrhe nasal, la toux et un abattement important. En l'absence de complications, l'évolution demande 2 à 7 jours et nécessite une convalescence d'une durée de 1 à 3 semaines minimum. Des complications peuvent se manifester chez certains sujets, avec notamment sortie de germes secondaires qui retardent considérablement l'évolution de la maladie.

Le développement de l'affection provoque l'établissement d'une immunité, ainsi l'exposition à une souche virale après qu'elle ait déterminé une épidémie provoque essentiellement la maladie chez les jeunes chevaux et chez ceux qui ont été introduits dans l'effectif après cette épidémie.

Il est à noter que l'état immun d'une population peut constituer un facteur essentiel dans la sélection de variants des virus grippaux [21].

III. — UN EXEMPLE DE L'ÉVOLUTION D'UNE GRIPPE ÉQUINE DANS UN ÉLEVAGE DE PUR-SANG ANGLAIS

— Quelques données sur l'élevage :

L'effectif de ce haras, dans lequel a sévi une épidémie de grippe équine, est composé de trois étalons (âgés de 20 ans, 9 ans et 4 ans), d'une boute-en-train (âgé de 2 ans), de poulinières pleines (en fin de gestation), suitées ou vides, et de yearlings. Au moment où débute la grippe (début avril), la saison de monte est au maximum de son activité et la moitié des accouchements ont déjà eu lieu.

Les chevaux sont répartis dans 6 bâtiments comme suit :

Bâtiment B_1 : à droite de l'entrée ; pour les juments vides ; 27 boxes.

Bâtiment B_2 : à gauche de l'entrée ; pour les juments pleines, avant l'entrée à la maternité, et pour les juments suitées ; 12 boxes.

Bâtiment B_3 : proche du précédent ; pour les juments vides ; 6 boxes.

Bâtiment B_4 : adossé au bâtiment B_5 ; pour le boute-en-train et les étalons ; 5 boxes.

Bâtiment B_5 : proche du précédent ; maternité ; 6 boxes d'accouchement.

Bâtiment B_6 : isolé, pour les yearlings ; 11 boxes.

Bâtiment B_7 : isolé ; 2 boxes.

Il y a, dans le haras, deux prairies pour les juments vides, une pour les juments pleines, une pour les juments suitées, une pour les étalons qui y sortent à tour de rôle, une pour les yearlings mâles et une pour les yearlings femelles où sortent aussi quelques juments vides quand les jeunes pouliches sont rentrées.

Tous les travaux du haras sont effectués par le même personnel : distribution des aliments, litières, conduite des juments à la barre, à la saillie, à la prairie ou au boxe.

Un seul boute-en-train flaire toutes les juments au moment de la présentation la barre.

— Epidémiologie de la grippe qui a sévi dans l'élevage :

Le 9 avril est arrivée une jument suitée qui était restée deux jours dans un haras voisin où a sévi une grippe équine bénigne et presque sans complications. Elle manifestait des symptômes de toux, d'ébrouements et excrétait un jetage grisâtre et purulent. Sa température, comme celle de sa pouliche, était alors normale. Restée 7 jours, sans

sortir de son boxe (n° 1 du bâtiment 1) dans la journée, en raison de son affection, cette jument est repartie dès que ses chaleurs furent terminées (16 avril).

Le lendemain, VES... qui occupait le boxe voisin (n° 2), présenta de l'hyperthermie (39,6°C), un jetage purulent, de la toux et de l'anorexie. Elle reçut une association d'antibiotiques (Pénicilline-Streptomycine) et sa température redevint normale 2 jours plus tard; cependant, le jetage persista.

Le 23 avril, A ON..., dans le boxe n° 6, présenta de l'inappétence et de l'hyperthermie ; puis des abcès évoluèrent à droite de l'anus et dans la cuisse gauche. Ils furent vidés par ponction.

Le 24 avril NEC..., qui, 7 jours auparavant, avait quitté le haras où elle occupait le boxe n° 25 du bâtiment 1, sans avoir présenté aucun symptôme, manifesta des épreintes violentes ; elle revint au haras et présenta un abcès à gauche du rectum, dont il fut isolé un « Streptococcus equi » ; après débridement et irrigation avec des solutions antiseptiques, la guérison fut rapide ; un autre abcès se forma ensuite à droite de l'anus, puis un autre encore, à paroi très épaisse, au niveau de la mamelle droite et de la région inférieure de l'abdomen.

Dès le 1er mai, la maladie gagna progressivement tous les boxes du bâtiment 1 sans suivre exactement le rang (boxes n° 10, 27, 5, 18 etc.). Fin mai, sur les 27 animaux du bâtiment 1, tous ont été atteints sauf deux.

Dans le bâtiment 2, l'infection a évolué à partir de début mai et pendant 2 mois et demi.

Dans le bâtiment 3 dont les pensionnaires sortaient dans le même pré que ceux du bâtiment 1, l'infection ne se déclara qu'à la mi-mai, mais atteignit toutes les juments en quelques jours.

Dans le bâtiment 4 — dont les boxes sont bien fermés, car ils abritent les étalons — la maladie se déclara le 6 mai et il fallut 2 mois pour que tous les étalons sauf un — qui restera apparemment indemne — soient atteints.

Dans la maternité, une jument fut atteinte le 10 mai et malgré les grandes possibilités de contacts qui existaient entre les animaux (cloisons de 1,5 m surmontées de barreaux métalliques), il fallut un mois et demi pour qu'une deuxième, puis une troisième, jument fussent atteintes. Deux restèrent indemnes; une dernière enfin contracta la grippe, ainsi que sa pouliche, 10 jours après son retour dans le bâtiment 2, soit vers le 20 juillet.

Dans le bâtiment 6, le premier yearling fut atteint le 19 mai et la maladie gagna de proche en proche; 4 mâles furent malades, les 2 derniers restant indemnes. Malgré les possibilités de contact entre les mâles et les femelles, dont les boxes sont adossés les uns aux

autres, la grippe ne se déclara de leur côté que le 2 juillet et 2 seulement sur 5 furent atteintes.

Les deux juments logées dans le bâtiment 7 restèrent indemnes et ne contractèrent la grippe qu'à leur retour dans les bâtiments 1 et 2; pourtant, elles sortaient dans un pré où allaient aussi les pouliches malades et les soins leur étaient dispensés par le même personnel. On peut donc en conclure que la contagion de la grippe est parfois très longue, laissant ainsi la possibilité de limiter son évolution dans l'élevage en pratiquant une vaccination précoce.

⁂

ÉTIOLOGIE

I. — LE VIRUS GRIPPAL

A) CARACTÈRES DU VIRUS GRIPPAL

1) Caractères physico-chimiques :

L'agent de la grippe équine est un ribovirus ,du groupe des Myxovirus, sous-groupe Influenzae, type A/Equi. Il s'agit d'un virus à acide ribonucléique d'une taille allant de 80 à 110 millimicrons [9], qui est caractérisé par un polymorphisme assez marqué. On rencontre, en effet, plusieurs formes sphériques et aussi des formes filamenteuses. Des particules géantes, mesurant jusqu'à 500 millimicrons de diamètre et dépourvues de membrane, sont également remarquées parfois [105].

Le virus est formé de deux parties :

- une particule centrale, ou nucléocapside, qui renferme l'Acide Ribonucléique et qui se présente comme une formation à une seule chaîne et à symétrie hélicoïdale, et entourée d'une protéine de faible poids moléculaire (21 000 à 25 000) mise en évidence récemment [79];

- une partie périphérique, ou enveloppe mucoprotéique, hérissée de spicules, qui est formée de substructures de surface codées par le virus lui-même — l'hémagglutinine et la neuraminidase — et de glycoprotéines et lipoprotéines d'origine cellulaire [65 - 9 - 89 - 79].

2) Classification :

Une remise en place du Myxovirus Influenzae A/Equi au sein de la classification des virus et principalement de certains de ceux qui affectent le cheval est intéressante à faire.

- *Virus à A D N :*

  — Papova virus (papillome du cheval)
  — Herpès virus (Rhinopneumonie - Equine respiratory enterovirus)

- *Virus à A R N :*

  — Picorna virus
  — Rhéovirus

— Arbovirus A Encéphalomyélites équines
B Encéphalite japonaise type B
— Peste équine

— *Myxovirus :*

sous-groupe { Oreillons / Maladie de Newcastle / Para influenzae

sous-groupe { Maladie de Carré / Peste bovine / Rougeole

sous-groupe Influenzae

type B
type C
type A
souche A/Equi/1/Praha/56 et souches apparentées
souche A/Equi/2/Miami/63 et souches apparentées

3) Culture :

In vivo :

De nombreuses expériences d'inoculation ont été réalisées chez le cheval; il a ainsi été mis en évidence que l'instillation d'une suspension virale dans les cavités nasales permettait, outre le développement d'une maladie souvent bénigne et la fabrication d'anticorps spécifiques, la récupération à partir d'écouvillonnages du pharynx de virus grippal 3 à 4 jours après l'infection, chez un pourcentage de chevaux variable selon les auteurs [9 - 14].

In ovo :

Au produit d'un écouvillonnage nasal profond, réalisé sur un cheval en phase fébrile initial, le troisième jour de l'infection, et conservé à — 70°C, on mélange 5 ml de milieu à l'hydrolysat de lactalbumine additionné de 5 000 U.I. de Pénicilline et 5 000 gammas de Streptomycine. On provoque l'expression du mélange afin de recueillir 0,2 ml de suspension que l'on inoculera ensuite [9].

Le prélèvement peut se faire aussi en faisant passer 50 ml de sérum physiologique stérile dans les poumons, à l'aide d'un fin cathéter et en récupérant la fraction de sérum physiologique qui s'écoule ensuite au niveau des naseaux, lorsque l'on abaisse la tête du cheval. On additionne d'antibiotiques puis on centrifuge, afin de recueillir le surnageant qui sera ensuite inoculé [86].

L'inoculation se fait sur des œufs embryonnés (embryons de poulets âgés de 8 à 11 jours) soit dans la cavité amniotique [9 - 86], soit

par la voie allantoïdienne [57]. Après passage pendant 3 jours à l'étuve à 35°C, on décèle la présence de virus sur les liquides allantoïques et amniotiques, par l'hémagglutination de globules rouges humains ou de globules rouges de poulets. La présence de virus confère, en effet, un pouvoir hémagglutinant au liquide allantoïque.

Il est à noter qu'après 2 à 4 passages sur œufs embryonnés, on obtient une augmentation du titre d'hémagglutination du virus.

L'identification du groupe du virus peut se faire ensuite par la réaction de déviation du complément, à l'aide de sérums-test [9-59].

Les examens histologiques et histochimiques réalisés sur la membrane chorioallantoïdienne montrent l'apparition des inclusions au niveau des cellules et les variations de la teneur en A.R.N. concomitamment à la multiplication virale que l'on titre avec les réactions indiquées ci-dessus [108].

Il faut noter enfin que le virus A/Equi/1 est plus difficile à cultiver sur un œuf embryonné que le virus A/Equi/2 qui, lui, s'adapte d'emblée à la culture en cavité allantoïque [39].

In vitro :

La culture in vitro du virus grippal peut s'effectuer sur des cultures de cellules.

Le tissu nénal de bovin adulte, de veau, de poulet, de hamster permet la multiplication du virus grippal avec développement d'un effet cytopathogène (apparition de cellules granuleuses, arrondies, avec lyse de la paroi cellulaire) [85-110]. Il semble que sur culture de cellules rénales d'embryon de poulet ou de cellules F L, on ne puisse réaliser qu'un seul passage. Les souches de virus grippal équin n'ont pas pu être adaptées au tissu rénal de cheval ou de porc, ni à la souche cellulaire diploïde WI-38 [110-113].

4) Pouvoir pathogène :

a) Virulence :

La virulence des souches virales rencontrées dans la grippe équine est importante.

Dans les expériences d'inoculation réalisées par divers auteurs [14], de faibles doses étaient nécessaires pour provoquer l'apparition d'une maladie caractéristique.

La spécificité du virus est aussi remarquable; en effet, même s'il a été trouvé des traces sérologiques de l'infection chez des oiseaux et chez quelques humains, seuls les équidés ont manifesté des signes cliniques de grippe après des infections naturelles par des souches virales A/Equi 1 et A/Equi 2. Cependant, le problème — important du point de vue hygiénique — des recombinaisons génétiques avec des virus grippaux d'origine humaine par exemple, oblige à apporter dans

l'étude de la spécificité du virus un certain nombre de nuances qui seront étudiées plus loin.

Pour certaines souches virales, il a été observé des tropismes particuliers, notamment, outre l'appareil respiratoire bien sûr, pour l'appareil génital et le tissu nerveux [8 - 23].

Comme tous les virus, les agents de la grippe équine sont multipliés beaucoup plus facilement par des cellules jeunes; les cultures sont donc plus aisément obtenues sur des cellules embryonnaires.

Il y a des variations sensibles de la virulence; certaines souches provoquent des incubations limitées et des maladies d'évolution sévère; d'autres, au contraire, des incubations plus longues et des maladies d'évolution parfois frustre. C'est ainsi que l'incubation peut durer de 2 à 7 jours et l'évolution de l'affection de quelques jours à 2 semaines, indépendamment bien sûr des éventuelles complications qui peuvent apparaître.

On peut, au laboratoire, atténuer la virulence du virus grippal en le cultivant en série, soit sur œufs embryonnés, soit sur cultures de cellules.

b) Pouvoir infectieux :

Le pouvoir infectieux du virus grippal est remarquable; sa facilité à contaminer un animal, à diffuser au sein d'un effectif est importante. Il n'est, pour illustrer ce fait, que de reprendre les données de l'épidémiologie qui attestent la contagiosité de la grippe. Néanmoins, les observations menées ont montré que la dissémination du « contage » dans un effectif pouvait demander de 48 heures à plus de 2 mois. Certes, les facilités accordées à la contagion sont variables et dépendent de la structure des élevages et des établissements d'entraînement. Cependant, la célérité inconstante de diffusion de la grippe atteste des variations possibles du pouvoir infectieux du virus.

5) Pouvoir antigène et immunigène :

a) Les facteurs antigéniques :

Le pouvoir antigénique du virus grippal est lié à deux variétés d'antigène : l'antigène interne et l'ensemble des facteurs antigéniques portés par l'enveloppe et les spicules de la particule virale.

• *Antigène interne :*

L'antigène interne est aussi appelé antigène soluble ou « Ag S ». Il est constitué par le peloton de ribonucléoprotéine, qui contient le génôme viral et qui est entouré d'une couche formée par une protéine de faible poids moléculaire (21 000 à 25 000) [76].

Cet antigène interne est à l'origine de l'apparition d'anticorps qui sont mis en évidence par la réaction de déviation du complément et

sont caractéristiques du type de Myxovirus influenzae.

On rencontre trois types de Myxovirus influenzae : A, B et C; mais alors que le cheval peut aussi être atteint par certaines souches virales des types B et C, tous les Myxovirus influenzae equi connus appartiennent au type A.

Note. — Les anticorps correspondant à l'antigène interne apparaissent après une infection, mais pas, ou très peu seulement, après une vaccination.

• *Antigènes portés par l'enveloppe et les spicules :*

Ce sont les « Ag V »; ils sont composés des hémagglutinines et de la neuraminidase.

— *Hémagglutinine :*

L'hémagglutinine des virus grippaux est formée de deux chaînes polypeptidiques lourdes et de deux chaînes polypeptidiques légères. La séquence des aminoacides dans les chaînes lourdes et légères varie selon les souches virales et les caractérise.

En raison de la spécificité antigénique de l'hémagglutinine, on a pu répartir les virus grippaux d'origine équine en deux sous-types : Heq 1 et Heq 2 [114].

Les hémagglutinines des virus grippaux de type A appartenant aux souches « Equi » sont actives vis-à-vis des globules rouges de poulet, de canard, de pigeon, de cobaye, de chien, de cheval, d'âne, de bovin et d'homme [71]. Elles provoquent la formation d'anticorps mis en évidence par la réaction d'inhibition de l'hémagglutination, qui permet l'identification des souches, mais qui est rendue difficile parfois par la présence d'inhibiteurs non spécifiques.

— *Neuraminidase :*

La neuraminidase est constituée vraisemblablement par deux polypeptides et est responsable d'une action destructrice de la mucine qui est caractéristique de tous les myxovirus.

Les rapports entre les diverses neuraminidases ont été déterminés par des épreuves d'inhibition de la neuraminidase et de précipitation en gel à l'aide de sérums hyperimmuns monospécifiques. Il a ainsi été mis en évidence, en ce qui concerne les souches d'origine humaine, 4 variétés de neuraminidases, dont 2 se retrouvent chez les souches d'origine porcine et chez certaines souches d'origine aviaire; il a également été trouvé 2 variétés de neuraminidases chez les souches d'origine équine, que l'on retrouve aussi chez d'autres souches d'origine aviaire [114]. Ces deux variétés de neuraminidases ont été nommées Neq 1 et Neq 2 et se trouvent :

Neq 1
- chez la souche équine :
  - Heq1 Neq1 equine/Prague/56
- chez les souches aviaires :
  - Hav1 Neq1 FPV/Dutch/27
  - Hav2 Neq2 chick/Germany N/49

Neq 2
- chez la souche équine :
  - Heq2 Neq2 equine/Miami/63
- chez les souches aviaires :
  - Hav2 Neq2 quail/Italy/1 117/65
  - Hav6 Neq2 turkey/Canada/63
  - Hav7 Neq2 duck/Ukraine/63

Note. — les anticorps correspondant à ces « Ag V » (neuraminidases et hémagglutinines) apparaissent lors de l'infection, mais aussi lors de l'immunisation active.

b) Pluralité antigénique : les types et les sous-types :

En raison de la présence, pour le virus grippal, de 3 variétés d'antigénes : Antigène soluble, Hémagglutinine et Neuraminidase, il convient d'adopter un système de classification des virus qui permette de décrire la totalité des trois antigènes, d'autant que l'on a pu constater que Neuraminidase et Hémagglutinine peuvent subir des variations antigéniques indépendantes [119].

Toutes les souches de virus grippaux isolées chez le cheval sont du type A et se rapprochent, par leurs propriétés antigéniques, des deux souches A/Equi/1/Prague/56 et A/Equi/2/Miami/63.

En raison de la nature même de leur hémagglutinine et de leur neuraminidase, il est préférable de nommer ces deux souches :

Heq1 Neq1 A equine/Prague/56

et Heq2 Neq2 A equine/Miami/63.

Leurs propriétés antigéniques sont ainsi clairement exprimées; on sait à quel type et à quels sous-types appartiennent les souches désignées.

Ce problème est surtout important lorsque l'on considère les variations antigéniques dont sont l'objet les Myxovirus influenzae et qui sont à l'origine de l'apparition de « variants majeurs », nettement distincts des souches antérieurement connues, et de « variants mineurs » qui, par suite de mutations, se différencient quelque peu des souches dont elles sont issues.

c) Variations antigéniques des Myxovirus influenzae :

La grande variabilité antigénique des Myxovirus influenzae est une de leurs caractéristiques majeures et l'étude des virus isolés depuis

plusieurs années a montré qu'il y avait deux types de variations antigéniques : la « variation majeure » et la « variation mineure ». La connaissance des hémagglutinines et des neuraminidases a permis l'étude de ces variants issus, pour les premiers, d'une recombinaison génétique, et pour les seconds, d'une mutation.

• L'étude des recombinaisons génétiques a été très bien faite par Paccaud [19].

Postulant deux virus dissemblables du point de vue génétique et nommés par leurs facteur antigéniques de surface (l'hémagglutinine en majuscule et la neuraminidase en miniscule) Aa et Xx, postulant également que les séquences d'acide ribonucléique qui codaient ces deux facteurs antigéniques étaient indépendants, il a démontré qu'une cellule infectée simultanément par ces deux virus produisait les 2 particules initiales Aa Xx, et des particules hybrides Ax et Xa, ou bien seulement d'une des deux particules hybrides (par exemple Xa) lorsqu'il ajoutait des anticorps convenablement choisis (par exemple : anticorps anti-hémagglutinine A et anticorps anti-neuraminidase x). Ces recombinants génétiques sont, bien sûr, stables et ne reproduisent que des particules identiques à eux-mêmes lorsqu'ils infectent seuls une cellule.

On peut sélectioner, in vitro, ces hybrides par l'emploi de sérums judicieusement choisis; cependant dans les conditions naturelles, il il est plus vraisemblable que l'apparition et la sélection de tels hybrides soient dûes à l'association dans les mêmes cellules, de virus incapables de se multiplier (défectifs ou inactivés partiellement) et de virus pleinement virulents; la présence d'une seule variété d'anticorps dirigée contre le virus pleinement virulent (une anti-hémagglutinine par exemple) suffit à assurer alors la sélection d'un des deux hybrides possibles.

Ces conditions se rencontrent assez fréquemment; en effet, de nombreux virus, virulents pour une espèce animale, sont défectifs pour une autre. De plus, l'immunité post-grippale constituée par la présence d'anticorps dans le mucus du tractus respiratoire disparaît vite (en quelques semaines), permettant ainsi une réinfection locale dont le blocage, par les anticorps sériques qui persistent de nombreuses années, permettra, par la neutralisation des particules infectieuses produites, soit l'évolution d'une infection inapparente, soit la sélection d'un recombinant, s'il y avait préalablement présence d'un virus défectif.

Des études sérologiques ont prouvé l'existence de recombinants génétiques naturels [117] et Paccaud émet l'hypothèse que, si l'on retrouve seulement quelques recombinants génétiques naturels, c'est que beaucoup d'entre eux sont sans doute défectifs.

• En ce qui concerne les « variants mineurs », dûs à des mutations, c'est-à-dire à des modifications d'une séquence de l'acide ribonucléique viral, seul le polypeptide codé par la séquence modifiée sera altéré, ce qui provoquera une variation de la structure antigénique de la protéine à cet endroit-là; cependant, les autres sites n'étant pas modifiés, les propriétés antigéniques globales de la protéine considérée rappelleront celles de son homologue sur le virus initial [119].

L'étude des souches virales isolées chez le cheval semble montrer que le sous-type A Equi 1 est beacoup plus stable que le sous-type A Equi 2 dans lequel on trouve des variations antigéniques plus fréquentes. De nombreuses souches apparentées à la souche A/Equi/2/Miami/63 ont, en effet, été isolées; par exemple, il a été découvert :

en France, les souches A/Equi/2/France/1/65
A/Equi/2/France/3/65
A/Equi/2/France/2/65
A/Equi/2/1/67
A/Equi/2/2/67
} isolées dans l'Isère
A/Equi/2/3/67
A/Equi/2/4/67
A/Equi/2/5/67
} isolées à Chantilly

aux Etats-Unis, les souches A/Equi/2/Détroit/1-9/63
A/Equi/2/Milford/1-3/63
A/Equi/2/Jackson/1/63
etc...

Une étude menée en 1969, au Brésil, dans des écuries de Sao-Paulo et de Rio-de-Janeiro, a permis l'isolement d'un virus grippal Heq 2 Neq 2 A/Equi qui différait antigéniquement des autres souches du même sous-type (A/Equi/Miami/63) qui avaient été isolées précédemment. Les réactions d'inhibition de l'hémagglutination ont montré la différence de façon indiscutable. Les sérums de chevaux atteints étaient plus fréquemment et plus nettement positifs à l'égard de la souche A Equi/Miami/63 et certains réagissent même en présence de la souche A/Hong-Kong/68 de grippe humaine, prouvant par là la parenté antigénique qui existait entre ces deux virus [82].

d) Relations avec la grippe humaine :

Dans l'étude de l'importance de la grippe, nous avons vu que des infections expérimentales et des études sérologiques avaient permis de montrer que l'infection de l'Homme par des souches virales de grippe équine, et inversement, pouvaient être possibles dans certaines circonstances. L'existence des phénomènes de recombinaison géné-

tique accroît encore l'importance de ce problème; en effet, la possibilité de sélection de « variants majeurs », aussi bien chez l'Homme que chez le cheval, ou même chez tout autre animal, à partir de deux souches virales différentes, rend difficile la prophylaxie médicale qui peut être mise en échec par la formation de nouvelles souches virales, qu'elle risque même d'accélérer parfois, créant chez l'hôte, réceptif autrefois, toutes les conditions nécessaires à la sélection de recombinants génétiques.

Laver, par exemple, a pu isoler chez le cheval une souche virale A/Equi/2/Miami/63 (Heq 1 Neq2) dont l'hémagglutinine réagissait de façon croisée, dans les tests d'inhibition de l'hémagglutination et d'immuno-diffusion, avec celle de la souche H_3N_2-A/Hong-Kong/1/68 de la grippe humaine. Il a pu démontrer que, si les 2 chaînes polypeptiques lourdes de l'hémagglutinine de ces 2 virus étaient différentes, leurs chaînes légères ,par contre ,étaient presque identiques; ce phénomène était sans doute dû à une recombinaison génétique [63].

e) Immunité lors de grippe équine :

Le problème de la réaction immunitaire du cheval au cours de l'évolution d'une grippe équine est important à considérer ; en effet, c'est sur ce phénomène que reposent les bases du diagnostic sérologique, d'une part, et la protection d'origine immunitaire qui suit l'évolution de la maladie et qui est mise à profit lors de vaccination, d'autre part.

Les techniques sérologiques mises en œuvre pour la détection des anticorps antigrippaux ont permis de mettre en évidence les divers anticorps élaborés par l'organisme infecté par un virus grippal.

• *Les anticorps et leur mise en évidence :* [38]

— *Anticorps révélés par la réaction de fixation du complément :*

Deux sortes d'anticorps fixant le complément peuvent être mis en évidence; ils correspondent à l'antigène interne, ou soluble, du virus grippal. Les uns sont caractéristiques de la souche virale et sont dirigés contre l'antigène « viral »; on peut les révéler, in vitro, avec des suspensions de virus dont la nucléocapside est inapparente du point de vue sérologique. Les autres, dirigés contre la nucléocapside, ont une spécificité de groupe et sont trouvés chez des animaux chez lesquels le virus s'est multiplié; on peut les révéler, in vitro, avec des nucléocapsides dépourvues d'enveloppe.

— *Anticorps dirigés contre les formations de l'enveloppe et les spicules :*

Anticorps dirigés contre l'hémagglutinine :

Le pouvoir hémagglutinant du virus est dû aux hémagglutinines portées par son enveloppe. Les anticorps induits par ces formations

du virus ont pour propriété d'inhiber son pouvoir hémagglutinant et et se trouvent dans le sérum des animaux convalescents ou ayant été inoculés avec des préparations virulentes ou vaccinales.

Pour effectuer les réactions sérologiques mettant en évidence ces anticorps, on utilise, comme hémagglutinine, du liquide allantoïque (liquide allantoïque d'œufs sur lesquels ont été cultivés des virus grippaux), traité ou non à l'éther; le traitement à l'éther des virus grippaux équins accroît un peu la sensibilité de la réaction [7] mais peut diminuer sa spécificité. Certains auteurs pensent que la désintégration de la particule virale, en effet, libère un grand nombre de fragments d'enveloppes, dégageant ainsi de nombreux sites antigéniques accessibles aux anticorps [30].

Dans l'étude des réactions d'inhibition de l'hémagglutination, il faut envisager aussi le problème des inhibiteurs non spécifiques : ils sont peu importants chez le cheval, qui en possède certes vis-à-vis des souches virales humaines A_2, mais pas vis-à-vis de la souche A/Equi/2 et seulement certains vis-à-vis de la souche A/Equi/1, que l'on peut neutraliser par un traitement thermique de 30 minutes à 50° C.

Pour accroître encore la sensibilité spécifique des réactions, on peut traiter les sérums au kaolin ou au périodate, mais celui-ci peut parfois révéler également des inhibiteurs non spécifiques [6].

Il faut savoir enfin que quelques sérums possèdent un faible pouvoir d'hémagglutination décelable à des dilutions inférieures ou égales au 1/10 et dont la rareté ne pose pas de réel problème.

Actuellement, il n'y a pas de standardisation pour la réalisation des réactions d'inhibition de l'hémagglutination, comme c'est le cas pour la fixation du complément, de sorte que les résultats varient un peu d'un laboratoire à l'autre.

Anticorps dirigés contre la Neuraminidase :

Les anticorps dirigés contre la Neuraminidase sont mis en évidence, par des épreuves d'inhibition de la neuraminidase, dont on connaît l'action destructrice à l'égard de la mucine, et par des épreuves de précipitation en gel.

Ils se trouvent dans le sérum d'animaux convalescents, ou ayant été inoculés avec des préparations virulentes ou vaccinales.

Anticorps neutralisants :

Les anticorps neutralisants sont dirigés contre des formations externes de la particule virale (situées au niveau de l'enveloppe et des spicules); ils ont pour but de supprimer le pouvoir infectieux du virus; dans les réactions de séroneutralisation, on met en évidence la

diminution du pouvoir infectieux du virus, par estimation de la D L 50, après inoculation de la cavité allantoïque, ou de membrane chorio-allantoïdienne, d'œuf embryonné.

Il est également possible de neutraliser le virus grippal mis en culture, sur culture de cellules de rein de veau, pour la souche A/Equi/2, ou sur culture de cellules B H K, pour la souche A/Equi/1.
Certaines études ont permis de montrer que la formation d'anticorps neutralisants est induite à la fois par la fraction neuraminidase et par la fraction hémagglutinine du virus [116-35].

• *Rapport entre l'immunité et la sérologie :*

Pour juger de l'importance de l'état d'immunité, on a souvent tendance à ne considérer que le taux des anticorps circulants qui sont apparus dans le sérum après une infection ou une inoculation par une préparation vaccinale.

Cependant, ces anticorps n'interviennent vraisemblablement pas directement dans la protection de l'organisme, alors que les anticorps locaux, mis en évidence dans le mucus nasal, jouent, au contraire, un rôle primordial.

Etant donné la façon concordante dont évoluent les taux d'anticorps sériques neutralisants et d'anticorps sériques inhibant l'hémagglutination, on considère que la seule recherche dans le sérum du taux d'anticorps inhibant l'hémagglutination permet de donner des renseignements sur l'état d'immunité du sujet. Sans pouvoir établir une échelle mesurant les degrés de l'immunité, certains auteurs ont cependant pu montrer qu'il existait un taux minimal d'anticorps au-delà duquel on pouvait considérer le sujet comme immunisé, mais en-deçà duquel il était réceptif. Ce taux significatif est d'environ 1/40 [21]. Dans des conditions d'infection naturelle, et même expérimentale, les animaux dont le taux d'anticorps était supérieur au taux-seuil indiqué, ne manifestaient parfois rien lors de l'infection, pas même seulement du point de vue sérologique, alors que les autres réagissaient [38].

Les anticorps sériques jouent un rôle dans le déroulement de l'infection grippale. On peut donc penser qu'ils sont un reflet de l'immunité de l'animal vis-à-vis de la grippe; et c'est par ce moyen que l'on apprécie la valeur des vaccins antigrippaux, dont on pense qu'ils doivent provoquer l'établissement d'un état sérologique au moins comparable à celui qui suit l'évolution d'une maladie clinique.

L'étude de la sérologie ne représente cependant qu'un des aspects de l'étude de l'immunité dans les affections grippales. En effet, un épisode important de la défense de l'organisme se passe au niveau de la muqueuse respiratoire par empêchement de la fixation du virus sur les cellules sensibles. A ce stade, comme à celui de la libération

des virions à partir des cellules où ils ont été multipliés, interviennent les anticorps neutralisants et les anticorps antineuraminidase.

Le mucus nasal, qui peut contenir ces anticorps, joue donc un rôle primordial pour neutraliser le virus au lieu même de la contamination ; la réceptivité du cheval vis-à-vis du virus grippal semble donc très liée à son pouvoir de neutralisation, dont l'évaluation doit fournir des renseignements sur l'immunité de l'animal et sa protection vis-à-vis des contaminations ; les anticorps contenus dans le mucus nasal assurent la protection de la muqueuse respiratoire réceptive [38].

• *Immunité locale :*

Des études faites sur l'importance du taux des anticorps dans le mucus nasal ont permis de montrer que les animaux qui n'ont jamais été contaminés en sont dépourvus ; une stimulation antigénique unique ne provoque qu'une réponse faible, mais une seconde stimulation entraîne l'apparition d'un taux élevé d'anticorps dans le mucus nasal. Ce taux est variable selon les chevaux, mais semble évoluer parallèlement au taux des anticorps sériques.

On note la présence d'anticorps dans le mucus nasal après des infections naturelles, mais aussi après des inoculations par des préparations virulentes ou vaccinales.

Des mesures précises effectuées dans un effectif de chevaux immuns (après une grippe clinique, puis des vaccinations annuelles) ont révélé que les taux de muco-neutralisation variaient d'un sujet à l'autre et les index de neutralisation mentionnés vont de valeurs < 1 à des valeurs > 16 [40].

Jamais des anticorps neutralisants n'ont été trouvés dans le mucus nasal de chevaux qui n'avaient pas d'anticorps sériques inhibant l'hémagglutination.

Il semble que l'élévation du taux d'anticorps du mucus soit lié à la multiplication locale du virus grippal. Une inoculation nasale de virus sur des chevaux ayant déjà été infectés par une même souche, provoque une très importante élévation du taux des anticorps neutralisants, aussi bien dans le mucus que dans le sérum. Des chiffres indiqués par certains auteurs révèlent que l'index moyen de muco-neutralisation peut s'élever dans un effectif, 15 jours après la seconde inoculation, de 1,1 à plus de 4 [40].

Des essais d'administration par voie intranasale de virus grippal désintégré ont été tentés. Il en résulte que, sur des « animaux neufs », une telle administration ne provoque que rarement une réponse immunitaire, localement ou même dans le sérum ; cependant, un contact ultérieur avec un virus vivant pathogène provoque alors une

élaboration très importante d'anticorps neutralisants que l'on retrouve au niveau du mucus et au niveau du sérum.

Il semble donc que l'on puisse ainsi obtenir un phénomène rappelant l'hypersensibilisation décrite par WERNER à propos d'une souris à laquelle il avait administré une suspension de virus inactivé dans les cavités nasales.

Le contact avec du virus désintégré entraîne au niveau de la muqueuse nasale, des modifications, vraisemblablement complexes, qui modifient le comportement immunologique des animaux [40].

ROOSE a remarqué, d'autre part, que 90 % des poneys qui avaient dans leurs sécrétions nasales des anticorps neutralisants, résistaient à l'infection expérimentale ; cependant, il n'a pas pu déterminer si la présence d'anticorps dans les sécrétions nasales constituait un meilleur indicateur de l'état d'immunité que le taux des anticorps sériques inhibant l'hémagglutination [98].

Le problème, dans l'étude de l'immunité conférée par les anticorps neutralisants du mucus, résulte de la nature même de ces immunoprotéines et de leur origine. Chez l'homme, ces protéines sont des IgA et appartiennent au groupe 11 S ; cela plaide donc en faveur d'une production locale de ces anticorps. Chez le cheval, par contre, les anticorps trouvés dans le mucus nasal diffèrent certes des anticorps sériques, mais ce sont des IgG et des IgG-(T), avec prédominance de ce dernier type, qui d'ailleurs possède les caractéristiques du groupe 7 S (les anticorps sériques sont des IgG). On peut donc penser que les anticorps du mucus nasal sont, au moins en partie, produits localement dans le tractus respiratoire. Vraisemblablement, après une vaccination par voie intramusculaire par exemple, si le stimulus antigénique a été suffisant, les antigènes circulants stimulent les cellules productrices d'anticorps du tractus respiratoire, ou bien des cellules productrices d'anticorps, migrant depuis le site vaccinal, colonisent le tractus respiratoire [97].

Tous les auteurs, cependant, ne sont pas d'accord avec cette thèse; considérant que le mucus nasal du cheval a la même composition électrophorétique que le sérum et que, d'autre part, il existe un parallélisme étroit entre les taux d'anticorps du sérum et du mucus, ils émettent l'hypothèse d'une origine sérique des anticorps trouvés dans le mucus nasal, lors de la grippe équine [40].

- *Immunité humorale :*

— *Données concernant les anticorps sériques :*

Les techniques d'études sérologiques que l'on peut mettre en œuvre, pour détecter les anticorps antigrippaux chez des chevaux infectés, sont la *fixation du complément,* qui permet la mise en

évidence des anticorps correspondant à l'antigène viral, spécifique de la souche, et à la nucléocapside, spécifique du groupe, *l'inhibition de l'hémagglutination*, qui révèle les anticorps dirigés contre les hémagglutinines du virus, et la *séroneutralisation*, qui permet de détecter les anticorps neutralisants par suppression du pouvoir infectieux de virus grippal en culture.
Les techniques de la fixation du complément ont été très bien codifiées par l'O M.S., alors que la réalisation de l'inhibition de l'hémagglutination varie un peu d'un laboratoire à l'autre [38].

Les anticorps antigrippaux,que l'on peut donc mettre en évidence dans le sérum sont les anticorps fixant le complément, les anti-hémagglutinines et les anticorps neutralisants.

Cependant, il a été constaté, au cours de divers examens sérologiques, que les taux de ces anticorps variaient selon des courbes approximativement parallèles et que, donc, l'étude de la seule inhibition de l'hémagglutination suffisait à renseigner sur l'état d'immunité des chevaux considérés.

— *Considérations sur la protection conférée par les anticorps sériques :*

Diverses études ont été faites sur le rôle protecteur des anticorps sériques. Témoins de l'infection, il semble qu'ils assurent une protection, quand bien même ne serait-elle que partielle, vis-à-vis de la grippe.

Une expérience réalisée sur 25 poneys, qui ont été infectés par voie intranasale avec un virus grippal A/Equi/2, a montré que 10 des 21 sujets qui présentaient un taux d'anticorps sériques inhibant l'hémagglutination de 1/5 et plus, ont résisté à l'infection, notamment tous ceux dont le titre d'anticorps était égal ou supérieur à 1/80. Par contre, tous les poneys sérologiquement négatifs se sont révélés réceptifs [98].

Au cours de l'épidémie de grippe que nous avons pu étudier, des 7 chevaux dont nous étions certains qu'ils avaient été vaccinés et qui présentaient des taux d'anticorps de 1/20 à 1/2560, aucun n'a été malade.

— *Spécificité des anticorps sériques :*

La spécificité des anticorps sériques est marquée. Des chevaux ayant été préalablement infectés par un virus grippal A/Equi/1, par exemple, ne sont pas protégés contre une seconde infection par un virus A/Equi/2.

Diverses observations confirment ce fait. Au Japon, en 1971, une grippe équine due au virus A/Equi/2/Miami/63 a sévi dans 6 régions différentes sur des chevaux qui n'avaient jamais au préalable été

infectés par un virus grippal. Les recherches sérologiques d'inhibition de l'hémagglutination ont montré qu'ils présentaient des réactions positives à l'égard du virus A/Equi/2 ; par contre, aucune réaction positive n'a été signalée vis-à-vis de la souche A/Equi/1 [2].

En 1965, en Suisse, une épidémie de grippe due à un virus A/Equi/2 a sévi dans des effectifs dont de nombreux chevaux avaient des anticorps pré-existants vis-à-vis de la souche A/Equi/1 [80].

— *Réaction anamnestiques au cours de réinfections :*

Lorsque des chevaux ont eu, au préalable, des contacts avec un virus grippal et élaboré, à son encontre, des anticorps, au cours d'une réinfection par virus d'une autre souche, ils fabriquent bien sûr des anticorps dirigés contre ce nouveau virus, mais on remarque également une montée importante du taux des anticorps dirigés contre la souche avec laquelle ils avaient eu un premier contact. De nombreuses observations ont permis de démontrer cette montée hétérotypique du taux des anticorps antigrippaux.

Aux Etats-Unis [68-47], en Suisse [80], il a été mis en évidence des montées significatives des taux d'anticorps dirigés contre la souche A/Equi/1 au cours d'épidémies dues à des virus A/Equi/2. En Roumanie, une étude menée à l'occasion d'une épidémie grippale due à un virus A/Equi/2, alors qu'antérieurement avait sévi une grippe due à un virus A/Equi/1, a permis de montrer que, dans les 4 jours qui suivaient les manifestations cliniques, les sérums des chevaux malades ne contenaient que des anticorps spécifiques de la souche A/Equi/1 à des taux assez élevés pour prouver l'existence d'une réaction anamnestique; 10 à 14 jours après l'apparition des symptômes, cependant, les anticorps dirigés contre la souche A/Equi/2 pouvaient être mis en évidence à des taux variant de 1/7 à 1/896 [87].

Au cours de l'épidémie que nous avons pu observer et qui était due à un virus A/Equi/1, certains des chevaux non vaccinés n'ont présenté des anticorps qu'à l'égard de cette souche A/Equi/1; d'autres, par contre, présentaient des anticorps dirigés contre les deux souches A/Equi/1 et A/Equi/2. Cependant, pour les deux groupes de chevaux, la moyenne générale des titres moyens en anticorps A_1 de chaque cheval était identique et de l'ordre de 1,39 (exprimée en log. de l'inverse de la dilution de sérum; 1,3 correspond à une dilution de 1/20 et 1,6 à une dilution de 1/40).

Par contre, dans le deuxième groupe, la moyenne générale des titres moyens en anticorps A_2 de chaque cheval, était seulement de 0,86. Or, les anticorps A_2 n'ont jamais été révélés seuls; ils ont

toujours été, sur un même animal, d'un taux plus faible que celui des anticorps A_1; de plus, dans le groupe, la fréquence des tests d'inhibition de l'hémagglutination significatifs (c'est-à-dire $\geqslant 1,3$) était plus faible pour les anticorps A_2 (20 %) que pour les anticorps A_1 (50 %). Toutes ces données plaident donc en faveur d'une montée hétérotypique du taux des anticorps A_2, à la faveur de l'infection par une souche virale A_1.

Il faut noter enfin que chez certains chevaux vaccinés, le taux des anticorps vis-à-vis de la souche A/Equi/1 a augmenté avec l'âge, alors que celui des anticorps vis-à-vis de la souche A/Equi/2 a diminué [47]; s'agit-il d'une réaction anamnestique ? En l'absence de toute infection clinique, de tels résultats sérologiques laissent à penser qu'une souche A/Equi/1 existait peut-être à l'état endémique chez ces chevaux.

— *Apparition des anticorps sériques et données sur leur cinétique :*

Il semble qu'une élévation significative du taux des anticorps sériques puisse être mise en évidence à partir du 8e ou 10e jour suivant l'apparition des manifestations cliniques [95-87]. Une étude faite pendant deux ans après une infection par virus Influenzae/A/Equi/1 révélé que les titres d'anticorps mesurés par inhibition de l'hémagglutination et par les épreuves de séroneutralisation ont chuté entre le premier et le troisième mois suivant l'infection, puis sont demeurés à peu près constants. Par contre, les titres d'anticorps déterminés par la réaction de déviation du complément ont chuté plus rapidement et n'ont généralement plus pu être décelés au-delà du cinquième mois [10].

Il convient de noter enfin, que chez certains chevaux qui présentent des taux pré-existants d'anticorps contre une souche virale A/Equi/1 ou A/Equi/2, ces taux ne varient pas toujours de façon significative à l'occasion d'une deuxième apparition de la maladie [80].

— *Observations faites à l'occasion d'une épidémie de grippe due à un virus A/Equi/1 au haras de L. G. :*

Dans ce haras, une épidémie de grippe a sévi au printemps 1971. Le virus en cause a pu être isolé et il a été démontré qu'il appartenait à la souche A/Equi/1.

Tous les chevaux de l'effectif ont été suivis du point de vue sérologique pendant un an et demi environ.

Les résultats des recherches chez les chevaux dont on était sûr qu'ils n'avaient jamais été vaccinés, ont permis de montrer qu'il s'agissait bien d'un virus A/Equi/1, puisque chez les sujets qui

présentaient à la fois des anticorps A_1 et A_2, le taux des anticorps A_2 était toujours plus faible que celui des anticorps A_1 et se trouvait fréquemment en dessous du taux significatif évalué à 1,3 (dilution de 1/20). Jamais les anticorps A_2 n'ont été trouvés seuls chez un animal du haras. Bien sûr, chez les chevaux vaccinés, ou dont on ignorait s'ils avaient été vaccinés ou non, l'interprétation des tests d'inhibition de l'hémagglutination fut rendue impossible par le fait qu'on ne put savoir si le taux d'anticorps révélé était dû au contact avec le virus ou à la vaccination.

Les résultats obtenus sont mentionnés ci-après; les taux d'anticorps révélés par l'inhibition de l'hémagglutination sont mentionnés en logarithmes de l'inverse des dilutions de sérum (1 correspond à une dilution de 1/10, 1,3 à une dilution de 1/20, 1,6 à une dilution de 1/40, etc...).

* *Chevaux ayant été certainement ou probablement vaccinés :*

Les réactions sérologiques ont une égale intensité vis-à-vis des virus A_1 et A_2.

La persistance des anticorps paraît très longue. L'efficacité de la vaccination semble discutable; cependant, lorsque les taux d'anticorps sont élevés (taux $\geqslant 3$) la résistance est meilleure.

Dans les tableaux ci-après figurent, dans l'ordre, l'abréviation du nom du cheval, l'âge au moment de l'épidémie, la date du début de la maladie, « G » s'il y a eu symptômes de grippe, « g » s'il y a eu des abcès de gourme, les résultats des H.I.T. avec les dates des prélèvements de sérum.

Nom	Age	Affection		H. I. T		
				Dates	A_1	A_2
EXO	4 ans	mai 1971	G + g		1,6	2,5
ARI	5 ans	mai 1971	G + g	7- 6-71	1	1,6
				9- 9-71	1,9	1,9
				13-10-71	1,9	1,9
				5-12-71	1,9	1,6
				5- 2-72	1,6	1,3
				11- 3-72	1,6	1,3
				1- 7-72	1,6	1,6
				31- 8-72	1,9	1,9
COM	5 ans	26-5-71	G	6- 9-71	1,9	1,3
				12-10-71	1,6	1,3
				4-12-71	1,3	0
				5- 2-72	1,3	1
				13- 3-72	1,3	1
				24- 6-72	1,3	1

Nom	Age	Affection	H. I. T		
			Dates	A_1	A_2
NEC	5 ans	24-4-71 g	7- 7-71	1,9	1,6
			6-11-71	1,9	1,6
			5- 2-72	1,6	1
			24- 7-72	1,3	1
S.PA	5 ans		8- 5-71	1	1,6
KAL	6 ans	1-5-71 G	9- 9-71	2,5	1,9
			13-10-71	2,2	1,5
			4-12-71	1,9	1,5
			5- 2-72	1,6	1,3
			13- 3-72	1,6	1,3
			26- 6-72	1,9	1,3
MUS	6 ans	30-5-71	3- 9-71	1,9	3,4
			13-10-71	1,6	3,4
			4-12-71	1,6	3,4
			5- 2-72	1,3	2,5
			11- 3-72	1,3	2,5
			24- 4-72	1,3	2,2
ARG	7 ans	25-5-71 G	6- 9-71	1,6	1,3
			6-11-71	1,6	1
		Essai d'isolement de virus : négatif.	5- 2-72	1,3	0
			11- 3-72	1,3	1
			16- 6-72	1,3	1
ARM	7 ans		9- 9-71	3,4	3,4
			13-10-71	3,1	3,4
			4-12-71	3,1	2,8
			15- 2-72	2,8	2,5
			11-03-72	2,8	2,8
			27- 3-72	3,1	3,1
KAR	8 ans	19-5-71 G	19- 5-71	0	1,6
		Essai d'isolement de virus : négatif.			
L.DU	8 ans	G + g	24- 5-71	0	0
			5- 9-71	1,5	0
		Essai d'isolement de virus : négatif.	13-10-71	1,5	1,5
			4-12-71	1,3	1
			5- 2-72	1	1,3
			13- 3-72	1	1,3
L.NA	8 ans	30-5-71	3- 9-71	1,9	1,3
SHA	8 ans		18- 6-71	2,8	2,5
			20- 6-72	2,5	1,3
TOR	8 ans		26- 4-71	1,3	1,3
			6-11-71	1,3	1,3
TAL	9 ans	2-6-71 G	2- 7-71	2,5	2,5
J.MO	10 ans	1-5-71 G	6- 9-71	2,5	1,9
			6-11-71	2,5	2,2
			5- 2-72	2,2	1,9
			13- 3-72	2,2	1,9
			16- 7-72	2,5	2,9

Nom	Age	Affection	H. I. T		
			Dates	A_1	A_2
VIR	10 ans		6- 9-71	3,4	3,1
			6-11-71	3,4	2,8
			4-12-71	3,4	2,5
			5-12-72	2,5	2,2
			13- 3-72	2,8	2,2
			5- 9-72	2,8	2,5
BLU	11 ans	30-7-71 g	25- 5-71	2,2	1,9
			6-11-71	1,6	1,6
			5- 2-72	0	0
LBG	12 ans		24- 5-71	3,1	2,8
CHA	14 ans		19- 4-71	1	1,6
L.RI	15 ans		1-10-71	1,9	1,3
			11- 3-72	1,6	1
			11- 4-72	1,9	1
			1- 7-72	1,9	1
L.SO	21 ans		26- 8-71	3,1	2,5
			11- 3-72	2,5	1,6
			15- 7-72	2,2	1,3

* *Chevaux n'ayant certainement jamais été vaccinés :*

Les réactions sérologiques sont positives à l'égard de la souche A/Equi/1 et en général négatives à l'égard de la souche A/Equi/2.

Nom	Age	Affection	H. I. T		
			Dates	A_1	A_2
CON	2 ans	28-6-71 G	28- 6-71	1,9	0
			9- 9-71	1,3	0
			13-10-71	1	0
			4-12-71	1	0
			12- 2-72	0	0
			11- 3-72	0	0
CAD	5 ans	26-5-71 G Essai d'isolement de virus (26-5-71) : positif; présence d'un virus de souche A/Equi/1.	3- 9-71	1,9	1,5
			13-10-71	1,9	1,3
			4-12-71	0	0
			12- 2-72	0	0
			11- 3-72	0	0
LAF	6 ans	G + g	13- 9-71	0	1
			13-10-71	1	1
			4-12-71	1,3	0
			5- 2-71	0	0
S.RI	7 ans	30-6-71 G + g	6- 9-71	1,6	1,6
			6-11-71	0	0
			5- 2-72	0	0

Nom	Age	Affection	H. I. T		
			Dates	A_1	A_2
YOR	8 ans	30-6-71 G + g	6- 9-71	1,5	1
			6-11-71	1,5	0
			5- 2-72	1,3	0
			20- 6-72	1,3	0
AMU	9 ans	1-6-71 G	27- 4-71	0	0
			13- 9-71	1	1
			4-12-71	1,3	0
			12- 2-72	1,3	1
			11- 3-72	1,3	0
A.ON	9 ans	23-4-71 G + g	9- 9-71	1,6	0
			13-10-71	1,3	0
			4-12-71	—	—
			5- 2-72	1	0
			13- 3-72	1,6	0
			24- 7-72	1,3	0
			31- 8-72	1,6	0
GAL	10 ans		3- 9-71	1,9	1
			13-10-71	1,6	1
			4-12-71	1,6	0
			5- 2-72	1,3	0
			31- 8-72	1,6	1
GUI	10 ans	30-5-71 G	6- 9-71	1,6	1
			6-11-71	1,3	0
			5- 2-72	0	0
			11- 3-72	0	0
			10- 4-72	0	0
M.ST	10 ans	19-5-71 G Essai d'isolement de virus : négatif.	21- 5-71	0	0
			12- 6-71	2,2	1,3
			9- 9-71	2,2	0
			13-10-71	1,9	0
			4-12-71	1,5	0
			12- 2-72	1,6	0
			13- 3-72	1,3	0
			5- 9-72	1,6	1
YFF	10 ans	23-6-71 G Essai d'isolement de virus (3-7-71) : positif; présence d'un virus de souche A/Equi/1.	23- 6-71	2,2	0
			6- 9-71	2,2	0
			6-11-71	1,6	0
			5- 2-72	1,6	0
			11- 3-72	1,6	0
			1- 6-72	1,6	0
MAD	11 ans	juillet 1971	9- 9-71	1,6	0
			13-10-71	1,3	0
			4-12-71	1	0
			15- 2-72	0	0
			11- 3-72	0	0
ALM	12 ans	27-6-71 G + g	27- 6-71	2,5	0
			1- 7-71	2,5	0
			9- 9-71	2,5	0
			13-10-71	1,9	0
			5-11-71	1,9	0
			5- 2-72	1,6	0
			11- 3-72	1,6	0
			20- 4-72	1,9	0
			5- 9-72	1,3	0

Nom	Age	Affection	H. I. T		
			Dates	A_1	A_2
CAR	12 ans	19-5-71 G Essai d'isolement de virus : négatif.	19- 5-71 18- 6-71 6- 9-71 6-11-71 5- 2-72 11- 3-72 23- 5-72	0 1,3 1,3 1,3 1 1,3 1	1,3 1,6 1,6 1,3 1 1 1
CHA	16 ans	20-5-71 G + g	9- 9-71 13-10-71 4-12-71 15- 2-72 11- 3-72 15- 7-72	1,9 1,6 1,6 1,3 1,6 1,6	0 0 0 0 0 0
DIE	12 ans	19-5-71 G + g Essai d'isolement de virus : négatif.	19- 5-71 9- 9-71 13-10-71 4-12-71 5- 2-72 11- 3-72 31- 8-72	0 1,6 0 0 0 0 1	0 1 0 0 0 0 0
PET	12 ans	21-5-71 G Essai d'isolement de virus : négatif.	21- 5-71 6- 9-71 6-11-71	0 1,9 1,6	0 0 0
VES	13 ans	17-4-71 G	17- 4-71 21- 6-71 9- 9-71 13-10-71 4-12-71 5- 2-72 11- 3-72 13- 7-72	1 2,5 2,2 1,9 1,9 1,6 1,9 1,9	0 1,9 0 0 0 1 0 1
L.	14 ans	15-7-71 G	15- 7-71 13-10-71 4-12-71 11- 3-72 25- 4-72	1,9 1,5 1,6 1,6 1,6	0 0 0 0 0
NAM	17 ans	26-5-71 G Essai d'isolement de virus : négatif.	6- 9-71 4- 1-72 11- 3-72 13- 5-72 15- 7-72	2,5 1,6 1,9 1,9 1,6	0 0 0 0 0
MED	12 ans	22-5-71 G Essai d'isolement de virus : négatif.	24- 5-71 3- 7-71	0 1,9	0 0
YOR	10 ans	30-5-71 G + g	4- 7-71	2,5	1,3
CAF	17 ans	26-5-71 G Essai d'isolement de virus : négatif.	26- 5-71	0	0
P.AU	20 ans	26-5-71 G Essai d'isolement de virus : négatif.	26- 5-71 3- 6-71	0 1	0 0
ARG	4 ans	2-6-71 G	11- 6-71 9- 9-71	1 1,9	0 0
ARB	8 ans	mai 1971 G	7- 6-71 9- 9-71	0 1,3	0 1
GOJ	12 ans	mai 1971 G	 9- 9-71	0 2,2	0 0
L.LO	17 ans	15-6-71 G	2- 9-71	2,2	0
CAL	10 ans	Pas de signes cliniques.	1-10-71	1	0

Quelques remarques :

• Dans la plupart des cas, les anticorps contre le virus A/Equi/2 sont absents totalement, ou bien sont révélés momentanément à des taux voisins de 1.

Donc les animaux semblent rester « neufs » à l'égard du virus A/Equi/2 et l'examen sérologique permet donc d'aider à l'identification de la souche virale responsable de l'affection grippale.

• Dans les quelques cas où les taux d'anticorps vis-à-vis des deux souches virales sont sensiblement égaux (par exemple : CAR), on peut supposer qu'il y a eu au préalable contact avec l'autre souche virale, qui n'est pas responsable de l'épidémie en cours.

• Les réactions sérologiques manquent de spécificité dans certains cas et sont parfois de courte durée; le délai d'apparition des anticorps est très variable selon les cas et la persistance des anticorps varie de moins de 3 mois (LAF, CAD, GUI) à plus de 1 an (YOR, A.ON, M.ST).

6) **Résistance du virus grippal :**

La résistance du virus grippal diffère peu de celle des autres virus. Il est fragile et assez vite détruit dans le milieu extérieur.

a) Agents destructeurs :

• *Agents physiques :*

— L'élévation thermique est un très bon moyen de destruction; une température de 60° C permet une inactivation du virus en quelques minutes.

— La dessication lente.

— Les rayonnements ultra-violets inactivent aussi le virus grippal.

Une expérience menée par Ceccarelli est, à ce sujet, très parlante. Il a cultivé des souches virales A/Equi/1 et A/Equi/2 sur œufs embryonnés et les a ensuite recueillies, soit par dialyse pendant 12 heures, soit par centrifugation à 15 000 tours/minute pendant 2 heures [25]. Les soumettant alors à une irradiation ultra-violette, il a obtenu les résultats suivants :

Souche A/Equi/1 : pouvoir infectant très réduit après 20 secondes d'irradiation.
pouvoir infectant disparu après 180 secondes d'irradiation pour les cultures dialysées ; après 80 secondes d'irradiation pour les cultures centrifugées.
pouvoir hémagglutinant conservé après 150 secondes d'irradiation.

Souche A/Equi/2 : pouvoir infectant très réduit après 60 secondes d'irradiation.

pouvoir infectant disparu après 180 secondes d'irradiation.

pouvoir hémagglutinant disparu après 150 secondes d'irradiation pour les cultures dialysées.

pouvoir hémagglutinant disparu après 60 secondes d'irradiation pour les cultures centrifugées.

• *Agents chimiques :*

Le virus grippal est sensible à l'action du Formol, de l'Iode, et de l'Ether [9].

Il est sensible également à l'action de la Lessive de Soude.

b) Agents conservateurs :

• *Agents physiques :*

— Le froid aide à la conservation du virus grippal. On peut, soit maintenir les cultures à + 4° C, soit les congeler à — 50° C.

La lyophylisation est, de beaucoup. la meilleure méthode de conservation.

• *Agents chimiques :*

La présence de protéines protège le virus contre la dessication.

La Glycérine pure ou mélangée, à parties égales, avec un milieu isotonique tamponné est un excellent conservateur, grâce à son action bactéricide, qui permet d'éviter la putréfaction lors de l'envoi de fragments tissulaires au laboratoire.

B) MATIÈRES VIRULENTES

1) **Sang :**

Le sang est virulent pendant une très courte période au début de l'évolution de la maladie.

2) **Jetage :**

Les principales matières virulentes, lors de l'évolution de la grippe équine, sont constituées par le jetage, qui semble pouvoir être virulent pendant 7 à 8 jours [112].

On a pu mettre en évidence, en effet, la multiplication du virus au niveau de la muqueuse nasale, des bronches et des ganglions lymphatiques paratrachéaux. Le jetage, toujours abondant, est donc virulent et son instillation, par voie intra-nasale, à un cheval réceptif, permet la reproduction de la maladie virale type [9].

Il est possible d'isoler le virus à partir du produit d'un écouvillonnage réalisé sur une profondeur de 15 cm environ dans les nasaux d'un cheval, dès l'apparition des symptômes. Il convient alors de mettre les écouvillons dans des flacons supportant un froid intense, et de les plonger rapidement (dans l'heure qui suit le prélèvement) dans l'azote liquide, pendant quelques minutes, puis de les maintenir au congélateur à — 30° C, jusqu'à l'arrivée au laboratoire [8].

3) **Excrétions génitales :**

Les troubles de la reproduction parfois observés [8], qui semblent devoir être imputés à la grippe, laissent à penser que peut-être le virus pourrait être éliminé également par cette voie.

C) RÉCEPTIVITÉ

1) **Espèce :**

La grippe équine atteint principalement les équidés qui sont pratiquement les seuls à être victimes d'infections naturelles. Cependant, des infecions expérimenales ont été réalisées, par exemple, chez l'homme, le Furet, le Poulet, etc...

Les recherches sérologiques effectuées notamment sur des oiseaux, ont montré qu'ils pouvaient posséder des anticorps antigrippaux témoins d'une infection antérieure.

2) **Race :**

Toutes les races de chevaux sont sensibles à l'infection grippale. Cependant, les chevaux de sport, en raison de leur mode d'utilisation et des rassemblements qu'il occasionne, sont plus fréquemment atteints.

3) **Sexe :**

Le sexe n'a aucune influence sur la réceptivité à l'infection grippale. Dans toutes les épidémies qui ont été décrites, mâles et femelles sont atteints avec la même fréquence [8].

4) **Age :**

En l'absence de vaccination, les jeunes chevaux sont souvent plus réceptifs à l'infection grippale que les chevaux plus âgés qui.

eux, ont généralement déjà été en contact avec le virus grippal et sont plus ou moins immunisés.

Ainsi, lors des dernières épidémies qui ont sévi dans les centres d'entraînement parisiens, la grippe frappait surtout les chevaux de deux ans nouvellement arrivés.

Une étude faite en Hongrie, sur des sérums provenant de 835 chevaux — dont 487 chevaux de course — a permis de montrer que les anticorps antigrippaux étaient rencontrés surtout chez les chevaux âgés de plus de trois ans. Dans quatre écuries, la moitié seulement des chevaux de deux ans possédait des traces d'infection et dans deux autres, aucun sujet n'en possédait [94].

Il est à noter que le transfert des anticorps antigrippaux d'origine maternelle au poulain, par l'intermédiaire du colostrum, a été mise en évidence, expliquant ainsi l'établissement d'une immunité passive temporaire chez le jeune foal dont la mère a subi une infection grippale, ou bien à été vaccinée [95].

5) **Individu :**

Le facteur individuel est loin d'être négligeable, dans l'évolution de la grippe équine. Soumis à l'action d'une même souche virale, les chevaux réagissent parfois de façon très différente, lors d'une épidémie. Certains animaux ne font qu'une forme virale pure; d'autres, au contraire, laissent se développer de nombreux germes secondaires.

Dans la forme pure, les symptômes rencontrés sont d'une intensité très variable, selon les animaux [45]; certains ne font qu'une forme inapparente ou larvée; d'autres, une forme classique, en général d'évolution bénigne; d'autres enfin, présentent parfois des symptômes graves — cardiopathies; œdème et congestion pulmonaires, etc... — et peuvent mourir au cours de l'évolution de la maladie.

6) **Causes favorisantes** *:*

— *Les stress :*

Les états de stress, tels que le transport, les refroidissements, la tonte, le douchage, par exemple, peuvent provoquer une affection grippale clinique chez des chevaux immunologiquement protégés, par activation de formes infracliniques de la maladie [5].

— *Les germes secondaires :*

La présence de germes secondaires — Pseudomonas, Aerobacter, Staphylocoques, Streptocoques — semble jouer un rôle de stimulateur de l'infection grippale et accroître la réponse sérologique, alors que, seules, ces bactéries sont incapables d'engendrer une affection respiratoire profonde et durable [9].

D) TRANSMISSION

1) **Transmission directe :**

Le plus fréquemment, la transmission de la grippe équine est directe et se fait par contact avec des chevaux atteints qui éliminent du virus dans leur jetage abondant.
L'évolution au sein d'un effectif est parfois très rapide (48 heures environ), parfois beaucoup plus lente (jusqu'à 2 mois).

Lorsque des contacts sont possibles entre les chevaux, d'un boxe à l'autre, on remarque que l'évolution de la maladie se fait, plus ou moins, en « suivant le rang ».

2) **Transmission indirecte :**

On a pu remarquer, dans certains cas, des contaminations de chevaux sans qu'il y ait eu contact direct avec des malades.

L'homme pourrait être un vecteur passif du virus. De même, les terrains d'entraînement communs peuvent être, pendant un temps assez court cependant, en raison de la destruction rapide du virus dans le milieu extérieur, à l'origine de la contamination indirecte de chevaux.

Des cas de grippe ont, d'autre part, été remarqués chez des chevaux ayant séjourné dans des boxes, vidés pourtant deux jours auparavant de leurs occupants, mais dont ceux-ci avaient été atteints de grippe. Les aliments et l'eau peuvent également assurer une transmission indirecte de la grippe [34].

E) VOIE DE PÉNÉTRATION

La voie de pénétration habituelle du virus grippal est la voie intranasale, soit par contact direct de la muqueuse nasale avec des matières virulentes, que l'animal peut flairer, soit par inhalation de particules virulentes maintenues en suspension dans l'atmosphère du boxe, par exemple.

Dans les cas d'infections expérimentales, l'inoculation est réalisée de la même façon, par nébulisation d'une suspension virale dans chaque narine du cheval.

II. — LES GERMES SECONDAIRES

On considère qu'en moyenne 45 % des chevaux atteints de grippe sont l'objet d'une infection bactérienne secondaire qui vient compliquer la forme virale pure de la grippe [46].

Cependant, les complications secondaires prennent parfois une importance considérable, notamment dans le cas de développement de foyers de suppuration dus à *Streptococcus equi.* On peut penser que la gourme est, non pas vraiment une maladie en soi, mais la manifestation d'un microbe de sortie à la faveur d'une infection virale, grippale notamment [8].

Les germes de sortie les plus fréquemment rencontrés lors de l'évolution de grippe équine sont :

— *Streptococcus equi,* que de nombreux auteurs signalent. Il a notamment provoqué, dans un élevage de Pur-Sang Anglais où sévissait une épidémie de grippe équine que nous avons pu étudier, la formation de foyers de suppuration dont les localisations ont été très variées : cuisse, croupe, région périanale, mamelle, rétropharynx, auge, tempes, aine, région rénale [8].

Il semble, cependant, que le développement de germes secondaires, et notamment de *Streptococcus equi,* ne se manifeste pas chez les chevaux qui ont été vaccinés, lorsque, par suite d'une immunité insuffisante, ils sont atteints de grippe équine, à l'occasion d'une épidémie.

— *Pseudomonas aeruginosa*
— *Aerobacter aerogenes*
— *Staphylococcus aureus*

} correspondant probablement à un microbisme d'écurie.

Il faut noter enfin que, dans une expérience de reproduction de grippe équine par nébulisation dans les narines de chevaux d'une association de virus grippal et de bactéries (Pseudomonas — Aerobacter et Staphylococcus), il a été recueilli, outre les agents précément introduits, deux souches de Streptococcus equi [9]; cela semble confirmer encore l'action de ce streptococcus gourmeux comme microbe de sortie à l'occasion de l'évolution d'une infection grippale.

⁂

PATHOGÉNIE

La pathogénie de la grippe équine est très mal connue. Comme pour tous les virus des vertébrés, la multiplication du virus grippal passe par plusieurs stades : adsorption sur la cellule, pénétration, phase d'éclipse ou de latence, synthèse des éléments constituant la particule virale, maturation des virus et libération.

La spécificité de l'adsorption dépend de la structure de l'enveloppe protéique; cependant, un acide nucléique viral isolé pourrait pénétrer également à l'intérieur d'une cellule, avec une spécificité moins étroite que celle du virus complet.

Le virion pénètrerait en entier dans la cellule,; son acide nucléique apporte à celui-ci une information génétique d'après laquelle elle synthétise l'acide nucléique viral d'une part, et les protéines virales d'autre part. Cela aboutit à la lyse de la cellule infectée, car son système enzymatique est mobilisé au profit de la multiplication virale, et très vite elle n'est plus viable.

La biochimie cellulaire a permis de montrer que l'acide nucléique des Myxovirus est synthétisé dans le noyau et qu'il diffuse ensuite dans le cytoplasme où sont élaborées les protéines virales.

L'étude des lésions cellulaires obtenues montre des cellules granuleuses, arrondies avec lyse de la paroi [89-62].

Au niveau de l'organisme, l'infection virale passe également par divers stades; il y a tout d'abord une pénération du virus au niveau de la « porte d'entrée » (voies aériennes supérieures) et prolifération locale; ensuite, il y a dissémination dans l'organisme et localisation secondaire [90].

Une étude de la pathogénie expérimentale de l'infection par le virus Influenzae A/Equi/1, chez des équidés a permis de montrer qu'il s'était multiplié à l'intérieur des cellules sensibles de l'appareil respiratoire à partir duquel il a pu être réisolé pendant 8 jours après l'infection. Il a pu être mis en évidence dans les ganglions lympatiques paratrachéaux. Des lésions ont été observées au niveau de la muqueuse nasale, des bronches et des cellules lymphatiques paratrachéales [11]. Le stade virémie existe au cours de l'évolution de la grippe, mais il est de courte durée [64]. Les lésions vasculaires, cardiaques, etc.. que l'on trouve chez des animaux morts de grippe ou abattus au cours de l'évolution de la maladie, témoignent de cette dissémination du virus dans l'organisme.

⁂

SYMPTÔMES

Il convient, dans l'étude de la symptomatologie de la grippe, de faire une différence entre les formes virales pures et les grippes compliquées par des germes de sortie qui modifient le tableau clinique.

I. — FORMES VIRALES PURES

1) **Incubation :**

L'incubation de la grippe est relativement courte et varie de 2 à 10 jours [34].

Cependant, elle ne dure en général que 2 à 5 jours; l'observation de chevaux sains introduits dans un effectif contaminé et l'inoculation expérimentale confirment ces données [19].

2) **Formes mineures :**

Lors de l'évolution d'une épidémie de grippe, tous les animaux affectés ne manifestent pas des symptômes d'une égale intensité. Certains ne sont que peu atteints; on note alors un simple épisode fébrile de courte durée ou une hyperthermie légère et fugace sans modification de l'état général. La toux est très discrète. Parfois même, l'infection est tout à fait inapparente et seule l'étude sérologique, qui révèle l'apparition des anticorps spécifiques, permet d'établir le diagnostic de grippe.

3) **Formes majeures :**

a) Signes cliniques :

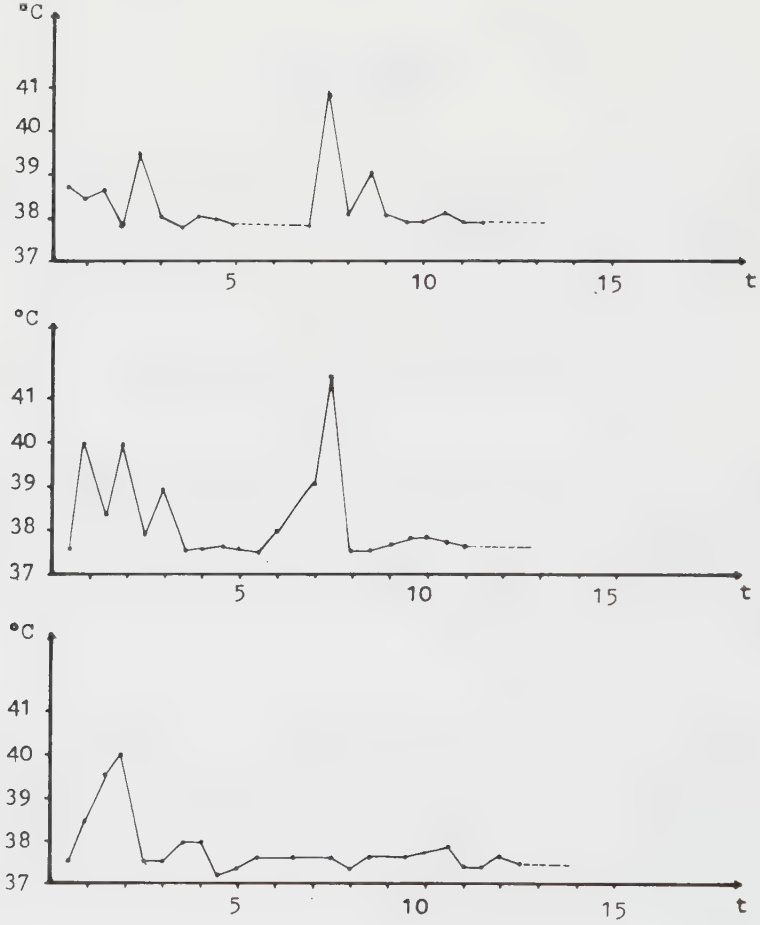
• *Syndrome fébrile :*

Le syndrome fébrile débute dès la fin de l'incubation; c'est le premier signe que l'on peut observer; il dure de 2 à 10 jours Une étude faite en Suisse sur 1 283 chevaux atteints de grippe a révélé que 1 226 d'entre eux ont présenté un épisode fébrile [45].

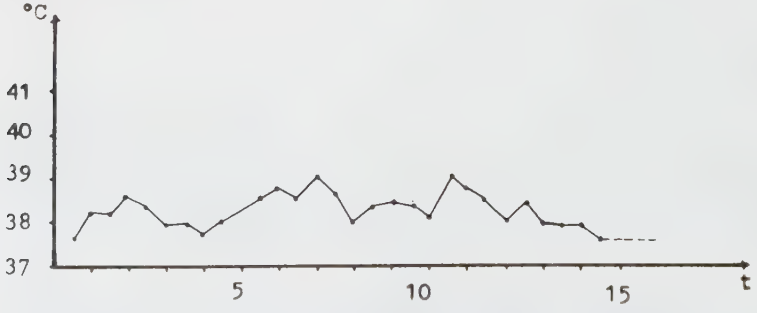
— *Courbe thermique :*

L'élévation de la température se manifeste d'abord par un premier « pic » situé entre 38,5° C et 41,5° C.

- Courbes typiques



- Courbe atypique



Exemples de courbes thermiques (d'après GERBER).

Il y a plusieurs poussées fébriles en général; la première dure de 1 à 5 jours. Les intervalles sans fièvre qui séparent chaque poussée durent, eux, de quelques heures à plusieurs jours.

Une étude menée par GERBER [45] a permis de montrer la fréquence des diverses courbes thermiques et la durée moyenne de chaque accès.

Dans les effectifs étudiés, il a remarqué des affections grippales :

- sans fièvre, sur un pourcentage de chevaux de 0 à 7,5 %;
- avec un accès de fièvre, sur un pourcentage de chevaux de 8 à 39 % ;
- avec deux accès de fièvre, sur un pourcentage de chevaux de 29 à 42,5 % ;
- avec trois accès de fièvre, sur un pourcentage de chevaux de 9,5 à 22,5 % ;
- avec quatre accès de fièvre, sur un pourcentage de chevaux de 1,5 à 25 % ;
- avec cinq accès de fièvre, sur un pourcentage de chevaux de 0 à 16,5 % ;
- avec six accès de fièvre, sur un pourcentage de chevaux de 0 à 0,2 %.

La durée moyenne de chaque accès était variable :

- le premier accès durait de 1 à 5 jours, mais parfois jusqu'à 11 jours;
- le deuxième accès durait de 1 à 4 jours, mais parfois jusqu'à 9 jours;
- le troisième accès durait de 1 à 3 jours, mais parfois jusqu'à 8 jours;
- le quatrième accès durait de 1 à 2 jours, mais parfois jusqu'à 7 jours ;
- le cinquième accès durait 1 jour en moyenne, mais parfois jusqu'à 4 jours.

LUCAM et coll. ont noté, que certains accès de fièvre, avec élévation de la température de 3°C, ne duraient que quelques heures parfois et pouvaient donc passer inaperçus avec des prises de température seulement biquotidiennes.

On remarque enfin que la température maximale enregistrée au cours de l'évolution de la grippe est :

— inférieure à 38° C dans 7 % des cas;
— entre 38 et 38,9° C dans 13 % des cas;
— entre 39 et 39,9° C dans 35 % des cas;
— entre 40 et 40,9° C dans 41 % des cas;
— supérieure à 41° C dans 4 % des cas.

— *Atteinte de l'état général :*

L'atteinte de l'état général est très marquée dans la plupart des cas. On peut noter un état de malaise que l'on retrouve dans les formes de grippe où aucune élévation thermique n'est enregistrée.

Il y a une apathie accompagnée d'une fatigue plus ou moins nette. La diminution de l'appétit est aisément remarquée; il y a même parfois anorexie. On note enfin des frissons et des tremblements, notamment dans la région des anconnés.

— *Signes cardio-respiratoires :*

Le cœur est toujours très rapide, mais le pouls demeure plein, fort et bien marqué.

Si l'on prend la fréquence du pouls [45], on remarque qu'elle est :

inférieure à 36 par minute dans 20 % des cas,
entre 36 et 48 par minute dans 66 % des cas,
entre 48 et 60 par minute dans 10 % des cas,
entre 60 et 72 par minute dans 3 % des cas,
supérieure à 72 par minute dans 1 % des cas.

La muqueuse conjonctivale est normale ou, le plus souvent, légèrement congestionnée.

Du point de vue respiratoire, on note une dyspnée [76] accompagnée d'une augmentation de la fréquence des mouvements [45] qui est :

inférieure à 14 par minute dans 13 % des cas,
entre 14 et 20 par minute dans 32 % des cas,
entre 20 et 28 par minute dans 40 % des cas,
entre 28 et 36 par minute dans 12 % des cas,
supérieure à 36 par minute dans 3 % des cas.

• *Toux :*

La toux est un des symptômes majeurs de la grippe. On la remarque dans presque 100 % des cas. Elle se manifeste soit presque dès le début de la fièvre, soit 2 à 3 jours après, et elle dure parfois jusqu'à 3 semaines. Elle apparaît lorsque débute l'inflammation congestive des voies respiratoires supérieures. Il s'agit, au début, d'une toux spontanée, sèche, douloureuse, bronchique ou laryngée, quinteuse (2 à 6 « coups » par quinte); les accès sont renouvelés et plus durables quand les chevaux sont dérangés, excités ou soumis à des variations brusques de température. Par la suite, la toux devient, forte, grasse.

• *Jetage :*

Le jetage se remarque aussi chez presque tous les malades. Il débute dans les deux jours qui suivent l'apparition de la fièvre et dure aussi longtemps que celle-ci. Au début, il s'agit d'un jetage séreux,

clair, peu abondant et parfois irrégulier. Ensuite, ce jetage devient séro-muqueux ,puis muqueux, légèrement brunâtre, et enfin parfois mucopurulent.

Au tout début de l'évolution de la maladie, il est possible d'isoler le virus grippal en cause à partir d'un prélèvement de jetage. Il semble enfin qu'il n'y ait pas de rapport entre la toux et le jetage.

• *Autres symptômes :*

— *Appareil respiratoire :*

On peut noter une sensibilité du larynx et des premiers anneaux de la trachée dans les premières heures de l'évolution de la maladie. Quelques chevaux peuvent représenter des signes de rhinite aiguë.

A l'auscultation, on remarque une accentuation du murmure vésiculaire; la respiration est rauque pendant plus d'une semaine. On peut entendre des râles bronchiques secs et souvent ronflants, mais parfois humides. On note enfin une dyspnée expiratoire.

— *Ganglions de l'auge:*

Les ganglions mandibulaires sont parfois sensibles et hypertrophiés; ces manifestations disparaissent en 8 à 24 heures.

— *Conjonctive :*

On note asez souvent une conjonctivite séreuse avec larmoiements.

— *Appareil circulatoire :*

Dans quelques cas, on peut noter des signes de faiblesse cardiaque.

— *Appareil urinaire :*

Il y a parfois une diminution importante de la quantité d'urine émise.

— *Appareil digestif :*

On peut remarquer parfois de petites manifestations de coliques. On note aussi, dans quelques cas, de la constipation ou de la diarrhée.

— *Autres manifestations :*

Il y a parfois des ictères; on remarque aussi, chez certains malades, des œdèmes des membres.

b) Signes hématologiques et biochimiques :

• *Signes hématologiques :*

Au cours de l'évolution de la grippe on note divers signes hématologiques.

— *en ce qui concerne les globules rouges*

il y a une anémie normochrome et normovolumique selon certains auteurs [42], macrocytaire et hypochrome selon d'autres [120].

Il n'y a pas d'augmentation des sidérocytes, ni des hématies renfermant des corps de Heinz, ce qui permet éventuellement d'aider au diagnostic différentiel de la grippe et de l'anémie infectieuse [120].

— *en ce qui concerne les globules blancs*

il y a leucocytose avec neutrophilie selon certains auteurs [120], leucopénie selon d'autres [42].

Il semble que la lymphopénie soit plus spécifique. Certains ont remarqué une monocytose. Il y a parfois aussi une augmentation de la forme segmentée des polynucléaires neutrophiles [109].

— *vitesse de sédimentation*

La vitesse de sédimentation est généralement toujours élevée malgré une formule d'albumines sériques normale.

- *Signes biochimiques :*

— *sérum :*

On note en général une hyperbilirubinémie; le taux de bilirubine indirecte est variable selon le degré de l'anémie, mais le taux de bilirubine directe semble toujours légèrement augmenté.

D'autre part, il y a une augmentation de l'activité des enzymes sériques, ce qui laisse supposer des lésions parenchymateuses. GERBER, à ce propos, a montré qu'il y avait une augmentation de l'activité des SAP, SGOT, SGPT, SCPK, SLDH, SMDH, SSDH, SGLDH et SALD [42].

— *urine :*

On note parfois des formes bénignes d'azoturie [66].

c) COMPLICATIONS :

Dans certains cas de grippe, en l'absence de toute manifestation de germes secondaires, on peut noter parfois des complications qui aggravent le tableau symptomatique. Il peut y avoir alors :

- des congestions pulmonaires, surtout chez les jeunes;
- des sinusites ou des bronchopneumonies catarrhales avec des symptômes généraux graves;
- des bronchites ou des bronchiolites chroniques, parfois suivies d'emphysème pulmonaire;
- des troubles cardiaques d'insuffisance myocardique ou de myocardite souvent mortelle, lorsque les chevaux sont remis trop vite à l'entraînement.

- des troubles digestifs avec catarrhe intestinal chronique;
- des troubles génitaux :

— chez le mâle : œdème des organes génitaux et orchite [103],

— chez la femelle : au cours de l'épidémie de grippe que nous avons pu étudier, il a été observé des infécondités par suite de dysfonctionnement utérin; des défauts de nidation, interrompant ainsi la gestion chez un grand nombre de juments (16 %) au cours de l'évolution de la grippe, ont été notés également; ces poulinières étaient présentées 3 fois par semaine au boute-en-train et examinées 30 jours après la cessation des chaleurs. Bien que gestantes alors, il n'a pas été trouvé de prolans dans leur sérum, 45 jours après la saillie, et ces juments ont manifesté des chaleurs normales ultérieurement [8].

d) Évolution :

L'évolution de la maladie varie considérablement selon les animaux. Dans les cas les plus classiques, la fièvre dure 8 jours environ, et ensuite seule persiste pendant 10 à 15 jours une inflammation congestive des premières voies respiratoires. Certains chevaux, cependant, font une forme abortive, avec une fièvre de 1 à 2 jours seulement et de la toux pendant une semaine. Pour les formes un peu sévères, l'évolution peut demander un mois.

e) Convalescence :

La convalescence, après une atteinte grippale, est d'une durée très variable selon les animaux.

Après une forme bénigne, il semble qu'une convalescence de 3 à 4 semaines puisse être suffisante. Cependant, il serait prudent de ne pas reprendre un entraînement normal avant un délai de 2 à 4 mois après l'évolution de la maladie; un repos relatif de 6 mois serait même necessaire. Il ne faut pas oublier que des complications graves (notamment des complications cardiaques) peuvent survenir du fait d'un retour trop précoce à un travail éprouvant; des cas de myocardites, rattachés de façon presque certaine à des affections grippales ont ainsi été constatés jusqu'à 3 mois après la fin de la maladie...

II. — FORMES COMPLIQUÉES PAR DES GERMES SECONDAIRES

Nous avons vu, dans l'étude de l'étiologie, que des germes secondaires peuvent venir compliquer une affection grippale. Il peut s'agir de Pseudomonas, d'Aerobacter, de Staphylocoques et, plus souvent

encore, de Streptocoques (Streptocoque hémolytique et Streptocoque gourmeux).

Ces germes provoquent des modifications du tableau clinique, qu'il est important de prendre en considération quand on sait que jusqu'à 50 % des chevaux atteints de grippe peuvent être vicitimes d'infections secondaires.

Faiblesse cardiaque, tuméfaction des ganglions de l'auge, frissons, ictère et perturbations digestives sont des signes qui peuvent se rencontrer dans l'infection virale pure; cependant, ils se retrouvent aussi et de façon plus marquée lors de complications par des germes secondaires.

Les facteurs prédisposants (maladie chronique des poumons ou du cœur; transport prolongé; intervention chirurgicale; efforts exagérés pendant la convalescence; infection streptococcique pré-existante etc.) permettent aux infections secondaires de se développer.

Dans la plupart des cas, il ya alors, après la période de fièvre initiale, dûe à l'affection grippale, une rémission de 2 à 10 jours, puis une deuxième période fébrile, où la température suit une courbe irrégulière et oscille entre 38,5° C et 41° C.

On remarque alors, généralement, des symptômes de rhinite et de sinusite purulente, de bronchite et de bronchiolite, d'œdème ou de congestion pulmonaire, de bronchopneumonie etc... [19].

Au cours de l'épidémie de grippe que nous avons pu étudier au haras de L.G., la complication la plus fréquente observée sur la moitié des malades environ, a été la formation d'abcès dûs toujours à *Streptococcus equi.* L'évolution de ces abcès était assez rapide : tuméfaction et œdème pendant une journée, puis apparition d'une fluctuation, caractéristique de l'abcès, qui croissait rapidement, rendant la ponction et la vidange possibles dans un délai de 2 à 3 jours.

Les localisations des foyers de suppuration ont été très variées; il y a eu :

— 1 cas d'abcès au niveau de la cuisse ;

— 6 cas d'abcès au niveau de la croupe, dont 3 cas avec ouverture d'un côté de l'anus et 3 cas avec ouverture de part et d'autre de l'anus ;

— 3 cas d'abcès au niveau de la mamelle (sur le côté) ;

— 5 cas d'abcès au niveau du rétro-pharynx ;

— 17 cas d'abcès au niveau de l'auge (notamment sur 12 foals) ;

— 1 cas d'abcès au niveau de la tempe ;

— 2 cas d'abcès au niveau de l'aine, dont un cas chez un étalon sur lequel a évolué un important œdème du fourreau et

une inflammation du prépuce qui a donné par la suite des adhérences qui déviaient le pénis sur la gauche ;

— 1 cas d'abcès en région périrénale.

Cette gourme observée est-elle bien une complication de la grippe ? La jument qui a introduit la grippe au haras de L.G. provenait d'un élevage où tout l'effectif était vacciné et où sévissait une grippe sans complications : si donc la vaccination antigrippale ne protège pas dans tous les cas contre la grippe, du moins empêche-t-elle la sortie d'infections secondaires... Le Streptocoque gourmeux serait donc un germe de sortie.

Au haras de L.G., les 7 chevaux sûrement vaccinés n'ont montré aucun signe clinique de grippe ou de gourme : cela plaide encore une fois en faveur de la théorie selon laquelle la gourme serait une infection secondaire à la grippe...

⁂

LÉSIONS

Les principales lésions, dont on est sûr qu'elles sont dues à l'action du virus de la grippe équine, sont celles que l'on trouve au niveau des voies aérifères. Plusieurs auteurs les ont décrites; BRYANS notamment [22] a noté une inflammation congestive avec infiltration cellulaire, au niveau de la muqueuse nasale et laryngée, ainsi que sur les bronches et les formation lymphatiques paratrachéales. L'étude histologique du poumon lui a permis de remarquer des foyers d'infiltration par des cellules mononucléées en fines couches, dans les territoires péri-vasculaires et péribronchiques des différentes parties du parenchyme, mais surtout dans la région des hiles. BRION [19] a mis en évidence, également, des foyers de dégénérescence du myocarde, qui est décoloré et marbré — il s'agissait de dégénérescence des fibres musculaires indépendamment de tout phénomène inflammatoire —.

De nombreuses autres lésions, dont on ignore le plus souvent si elles sont dues à l'action du virus lui-même ou bien si elles sont le résultat d'infections secondaires favorisées par la grippe ont été citées. Il y avait notamment :

— au niveau de l'appareil respiratoire :

certaines lésions de trachéite, de bronchite, de péribronchite, de bronchiolite, de bronchopneumonie, de pleurésie, de congestion pulmonaire, de gangrène pulmonaire, de pneumonie lobaire, de pétéchies et suffusions pulmonaires, de périartérite, etc...

— au niveau du foie :

des hypertrophies hépatiques, des hépatites séreuses, des hépatites nécrosantes miliaires, des dégénérescences hépatiques, des hypertrophies des voies biliaires.

— au niveau de la rate :

des splénomégalies.

— au niveau des reins :

des glomérulonéphroses, des tubulonéphroses, des glomérulonéphrites.

— au niveau du cœur :

des myocardites, des œdèmes du myocarde, des pétéchies et suffusions sous-endocardiques.

— au niveau de l'intestin grêle :

des pétéchies et suffusions.

— au niveau du tissu musculaire :

des dégénérescences des fibres musculaires et des myosites.

— au niveau des ganglions lymphatiques :

des suffusions sanguines multiples et des inflammations hémorragiques diffuses.

En réalité, jusqu'à présent, les seuls animaux dont on ait étudié les lésions étaient morts naturellement et les autopsies, pratiquées en conséquence à la phase terminale de la maladie, ne permettaient donc pas de savoir ce qui, parmi les lésions observées, était dû à l'action exclusive et directe du virus grippal et ce qui était la conséquence, soit de l'évolution de complications microbiennes, à la faveur de l'affection virale, soit des répercussions sur l'organisme des lésions pulmonaires grippales.

Récemment, LUCAM et ses collaborateurs, au Laboratoire de Virologie Animale de Lyon, ont pu réaliser plus de cent autopsies de chevaux, 8 jours après les avoir contaminés, soit avec du virus A_2, soit avec du virus A_1. Il résulte de leurs travaux, que l'inoculation expérimentale du virus grippal à un cheval provoque toujours, même en l'absence de signes cliniques, l'apparition de lésions au niveau de l'appareil respiratoire. En raison des conditions d'entretien des chevaux utilisés, ces lésions ne pouvaient être dues qu'à l'action du virus grippal seul. Ainsi, ont été observées :

— au niveau de la muqueuse pituitaire :

une congestion et une abrasion partielle du revêtement épithélial.

— au niveau du parenchyme pulmonaire :

● des lésions de pneumonie interstitielle avec un épaississement des parois alvéolaires (par suite d'une réaction cellulaire de type histio-monocytaire) qui peut être discret, ou, au contraire, très marqué, aboutissant dans certains cas à une hépatisation ou « carnification » avec disparition des cavités alvéolaires.

● des lésions de pneumomnie exsudative, qui peut coexister avec la pneumonie interstitielle décrite ci-dessus. On remarque alors des foyers d'alvéolite œdémateuse et des foyers d'alvéolite suppurée, qui peuvent être associés à des lésions d'alvéolite hémorragique ou fibrineuse.

— au niveau des voies aérifères :

des lésions de bronchite ou de bronchiolite catarrhale. La lumière

bronchique est alors obstruée par des formations protoplasmiques qui résultent de la décapitation des cellules de l'épithélium, sans que celui-ci soit détruit, même lorsque la bronchiole est envahie par du pus venant des alvéoles.

Du point de vue quantitatif, LUCAM et coll. ont remarqué que les lésions de bronchite catarrhale et de pneumonie interstitielle ont été trouvées de façon presque constante. Par contre, alors que les lésions d'alvéolite œdémateuse se retrouvent plus souvent après des inoculations par virus A_2, les lésions d'alvéolite purulente sont, au contraire, plus fréquentes après des inoculations par le virus A_2; cela explique la plus grande gravité de l'infection par le virus A_2, en raison des destructions tissulaires dues à la suppuration.

Le tableau lésionnel de la grippe est donc mieux connu maintenant, à la lumière de ces travaux récents, en ce qui concerne l'appareil respiratoire. Il convient cependant de rappeler encore ici les lésions découvertes par certains auteurs sur d'autres organes et qui sont peut-être dues à la grippe. Une étude importante reste à faire aussi sur l'appareil génital, en raison des manifestations cliniques qui ont été observées chez des poulinières au cours d'épidémies grippales.

Note : il convient de citer aussi, les lésions de suppuration dues aux complications microbiennes (sortie de Streptocoques gourmeux, de Streptocoques hémolytiques, de Staphylocoques).

DIAGNOSTIC

I. — DIAGNOSTIC EPIDEMIOLOGIQUE

La grippe équine est caractérisée par son évolution sous forme d'enzooties habituellement explosives. Généralement, elle débute après l'introduction dans un effectif d'un animal malade ou contaminé provenant d'un établissement où sévit la grippe. Il faut savoir que l'incubation peut demander parfois jusqu'à 10 jours.

La maladie se transmet assez rapidement par contact direct ou indirect; l'utilisation de matériels souillés, une mauvaise hygiène, le recours aux soins d'un même palefrenier pour des chevaux malades et des chevaux sains, jouent un rôle certain dans la transmission de la grippe.

Au sein d'un effectif, la maladie atteint jusqu'à 90 % des chevaux en un temps variable; souvent une semaine suffit à permettre une large diffusion dans l'élevage ou l'établissement d'entraînement contaminé. Cependant, il faut parfois jusqu'à 2 mois et même plus.

La grippe s'étend de façon progressive, mais sans « suivre toujours exactement le rang ».

Les chevaux sont atteints quels que soient leur âge, leur sexe et leur race. Il faut noter toutefois que lorsque la grippe sévit dans un effectif qui a déjà été affecté par la même souche virale, seuls sont atteints alors les jeunes sujets et les animaux qui ont été introduits dans l'effectif après la fin de la première épidémie.

II. — DIAGNOSTIC CLINIQUE

Le diagnostic clinique de la grippe équine est généralement relativement facile à établir.

Dans les formes mineures où se manifeste seul un léger épisode fébrile, ou parfois même seulement une hyperthermie fugace sans modification de l'état général, le diagnostic clinique est difficile à faire; seule l'étude sérologique qui révèle l'apparition des anticorps spécifiques, permet alors de renseigner sur la nature exacte de l'affection. Il en est de même lors d'infection inapparente.

Dans les formes majeures, les signes cliniques principaux que l'on observe et qui permettent d'établir le diagnostic sont :

— le syndrome fébrile : avec une élévation initiale de la température jusqu'à parfois 41,5° C. La courbe thermique montre qu'il y a

plusieurs poussées fébriles (2 à 6) dont l'ensemble dure de 10 à 12 jours;

— la toux : qui est un des symptômes majeurs de la grippe; elle se manifeste dès le début de l'affection et dure parfois jusqu'à 3 semaines. Elle est d'abord sèche, douloureuse, quinteuse, puis ensuite forte, sonore et grasse. Les accès sont plus durables quand les chevaux sont soumis à de brusques variations de température;

— le jetage : qui débute dans les 2 jours qui suivent l'apparition de la fièvre; il est d'abord séreux, clair, peu abondant, ensuite séro-muqueux, puis muqueux et enfin muco-purulent surtout lorsqu'il y a quelques complications par des germes secondaires.

Les autres symptômes les plus fréquents sont la présence de râles bronchiques audibles lors de l'auscultation thoracique et l'existence d'une conjonctivite séreuse.

De nombreux autres signes cliniques peuvent s'ajouter à ceux cités précédemment, mais ils ne sont pas nécessaires pour établir le diagnostic. Il faut savoir qu'il est impossible de diagnostiquer une grippe par le seul examen d'un cas isolé. C'est donc grâce à l'épidémiologie d'une part et à la présence des mêmes signes cliniques sur un grand nombre d'animaux, d'autre part, que l'on pourra établir le diagnostic de grippe.

Dans parfois 50 % des cas, il y a des complications par des germes secondaires qui se développent à la faveur de l'affaiblissement du « terrain » par la grippe. Le tableau clinique classique peut donc être modifié par l'apparition de symptômes variés — sinusite purulente, bronchopneumonie, œdème ou congestion pulmonaire, évolution d'abcès par exemple... — qui masquent la grippe primitive.

Toutes ces considérations expliquent pourquoi le diagnostic expérimental est toujours intéressant à réaliser pour confirmer une suspicion de grippe ou pour rechercher à quelle souche virale est due la grippe déjà diagnostiquée, mais dont l'étude clinique ne permet pas de renseigner sur l'identité exacte du virus responsable.

III. — DIAGNOSTIC EXPERIMENTAL

1) Isolement du virus :

La recherche de la présence du virus grippal dans les cavités nasales des chevaux infectés est une bonne méthode de diagnostic expérimental, mais sa réalisation n'est pas toujours aisée. On met en évidence le virus en inoculant à l'œuf embryonné une suspension de raclage de muqueuse nasale mélangée à un milieu assurant une certaine stabilité de l'agent viral — hydrolysat de lactalbumine, par exemple — et à des antibiotiques pour diminuer les risques de con-

tamination de l'œuf par des bactéries — 1 000 unités internationales de Pénicilline et 100 à 1 000 γ de Streptomycine par millilitre de suspension —. Il semble que le moment le plus propice pour effectuer le prélèvement soit le deuxième ou troisième jour de la phase fébrile initiale. S'il y a un délai entre le prélèvement et l'inoculation, il convient de conserver l'écouvillon à basse température (— 70° C par exemple) [9]. Les inoculations sont pratiquées par voie intra-amniotique ou par voie intra-allantoïdienne. L'ouverture de l'œuf se fait 3 jours après et la présence du virus est décelée sur les liquides allantoïques et amniotiques par l'hémagglutination de globules rouges humains ou de globules rouges de poulet. Trois passages en série sont parfois nécessaires, aussi la recherche demande-t-elle au moins 10 jours.

Lorsqu'un virus hémagglutinant a été isolé, une détermination de ses caractères antigéniques permet de préciser son appartenance, soit au type A/Equi/1, soit au type A/Equi/2, ou bien de déceler l'apparition d'un nouveau type de virus.

Parmi les incidents les plus fréquents qui peuvent survenir lors des cultures de virus, on peut mentionner la contamination des œufs au fur et à mesure des passages en série, par des levures notamment; cela nécessite la mise en œuvre de techniques de purification (filtration, hémadsorption - élution...).

Il peut y avoir aussi contamination des œufs par des virus hémagglutinants d'origine aviaire; cela peut provoquer des erreurs passagères de diagnostic [38].

2) **Diagnostic sérologique :**

Le diagnostic sérologique de la grippe équine peut s'effectuer soit à l'aide de la réaction de fixation du complément, soit à l'aide du test d'inhibition de l'hémagglutination.

a) Fixation du complément :

La réaction de fixation du complément consiste à rechercher les anticorps anti-nucléocapsides. Il faut, pour cela, utiliser des antigènes préparés à partir de membranes chorioallantoïdiennes infectées par la souche A PR 8 ou la souche A/Equi/1/Prague. Il semble que l'antigène de la souche humaine donne de meilleurs résultats que celui de la souche équine.

Dans un effectif contaminé, plus de la moitié des chevaux ont, vers le 10e jour, des taux significatifs d'anticorps (réaction positive à un taux au moins égal au 1/16).

Le taux des anticorps est maximal 8 jours après le début de l'affection et s'annule généralement vers la sixième semaine.

Parfois, des chevaux infectés n'élaborent pas d'anticorps fixant le complément ; chez certains sujets enfin, la réaction de fixation du complément peut rester longtemps positive; peut-être s'agit-il de porteurs chroniques ? [38].

b) Test d'inhibition de l'hémagglutination :

Le test d'inhibition de l'hémagglutination permet de préciser le type du virus en cause.

Pendant la phase initiale de la maladie, le taux d'anticorps inhibant l'hémagglutination est inférieur au 1/20, mais dès le 8e jour il égale ou dépasse le 1/80 et reste élevé très longtemps. Il y a cependant des variations individuelles importantes dans le taux de ces anticorps. Seule une étude de leur cinétique permet de conclure sur l'existence ou non de l'affection grippale.

Si les animaux avaient été infectés au préalable par un virus grippal de la même souche que celle du virus responsable de l'épidémie en cours, le taux d'anticorps initial peut être nul ou légèrement positif : c'est donc l'étude de la cinétique du taux des anticorps qui permettra encore de conclure sur la nature grippale de l'affection; le taux d'anticorps doit s'élever au minimum à 4 fois sa valeur initiale [38].

Si les animaux avaient été préalablement infectés par un virus grippal de l'autre souche que celle du virus responsable de l'épidémie en cours, le taux des anticorps dirigés contre cette première souche virale, par suite d'un « phénomène de rappel », peut se trouver égal, et même parfois supérieur, au taux des anticorps dirigés contre la souche virale responsable de l'affection. Cela peut conduire à des erreurs de diagnostic, en l'absence d'isolement du virus en cause, notamment s'il n'y a pas dans l'effectif contaminé des chevaux qui n'ont pas été précédemment atteints et dont les examens sérologiques permettent de lever le doute, par la mise en évidence d'anticorps dirigés seulement contre une souche virale (la souche responsable dans l'épidémie en cours).

Note :

Dans le sérum de nombreux chevaux, il existe trois inhibiteurs non spécifiques (α, β, γ) qui gênent l'interprétation de la réaction d'inhibition de l'hémagglutination. Divers traitements des sérums permettent de modifier le taux de ces inhibiteurs; il s'agit du traitement par la trypsine, le kaolin, le filtrat de vibrio cholerae, la chaleur, l'anhydride carbonique ou le périodate de potassium. Il semble que le traitement au périodate de potassium soit le meilleur, car il élimine totalement les inhibiteurs non spécifiques sans modifier de façon vraiment sensible le taux des anticorps spécifiques [17].

IV. — DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel de la grippe équine est important à faire; il y a plusieurs affections respiratoires qui peuvent, en effet, lui ressembler.

Une étude, faite en République Fédérale Allemande, sur 376 prélèvements de sérum provenant de chevaux atteints d'une affection respiratoire, a montré la répartition des anticorps dirigés contre divers virus :

Rhinopneumonie chez 68,3 % des chevaux testés,
Influenza A Equi 1 chez 81,4 % des chevaux testés,
Influenza A Equi 2 chez 52,1 % des chevaux testés,
Rhinovirus chez 70,4 % des chevaux testés,
Influenza A 2 Hong-Kong chez 4 % des chevaux testés,
Réovirus type 1 chez 22,8 % des chevaux testés,
Réovirus type 2 chez 9 % des chevaux testés,
Réovirus type 3 chez 61 % des chevaux testés,
Parainfluenza 3 chez 0 % des chevaux testés [5].

Du point de vue du diagnostic différentiel, il convient de retenir, parmi les affections bactériennes ou virales : les bronchites banales, les coryzas enzootiques, la bronchite infectieuse, la rhinopneumonie, l'artérite virale, la gourme :

a) Bronchites banales :

Elles sont sporadiques; cependant, elles peuvent parfois apparaître sur plusieurs animaux lorsqu'ils sont entretenus dans les mêmes conditions.

b) Coryzas enzootiques :

Ils s'observent surtout chez les poulains et se compliquent souvent de gourme.

c) Bronchite infectieuse :

C'est la toux de Hoppegarten; elle peut poser des problèmes de diagnostic différentiel dans la mesure où l'on admet son existence en tant qu'entité clinique.

d) Rhinopneumonie :

Elle est due à un Herpès-virus et se manifeste par du coryza et une péripneumonie.

• *Chez les juments gravides*, il y a avortement qui se manifeste en général du 8e au 10e mois de gestation (l'avortement est très rare

avant le 6e mois de gestation), sans aucun signe clinique préalable.

Lorsque les poulains naissent vivants, ils sont faibles et meurent généralement dans un délai de 4 jours. Les lésions que l'on trouve sur l'avorton ont un grand intérêt pour le diagnostic : il y a des épanchements séreux dans les cavités thoracique et abdominale, une congestion de la muqueuse trachéale, de l'œdème et des pétéchies au niveau des poumons et, souvent, des foyers nécrotiques de la taille d'une tête d'épingle au niveau du foie. L'isolement du virus et la mise en évidence d'inclusions intra-nucléaires acidophiles au niveau du foie et des poumons permettent de confirmer le diagnostic.

• *Chez les poulains sevrés,* il y a évolution d'une forme respiratoire avec une fièvre élevée et une congestion des muqueuses qui sont parfois jaune safrané. Les formes de la maladie varient selon les sujets; on peut voir des congestions pulmonaires, des bronchites catarrhales, des coryzas muco-purulents.

Il peut y avoir des complications de pharyngite phlegmoneuse, de suppuration des ganglions de l'auge, de bronchopneumonie avec hépatisation des lobes pulmonaires apicaux [9-100].

e) Artérite virale :

L'artérite à virus se manifeste, dans un effectif, par l'évolution d'une enzootie respiratoire explosive, affectant les équidés de tous âges, et souvent accompagnée de désordres entéritiques et suivie à brève échéance d'avortements.

Les signes cliniques sont ceux d'un syndrome respiratoire avec fièvre, larmoiements, écoulement nasal, œdème au niveau des paupières et au niveau de la face, des membres, du scrotum etc.

Les formes entéritiques et respiratoires peuvent parfois coexister. Lorsqu'il y a avortement, il survient à la fin de la période fébrile ou au début de la phase de convalescence.

L'étude des lésions (dégénérescence et nécrose de la « média » des petites artères), les possibilités d'isolement du virus et la recherche des anticorps sériques permettent de confirmer le diagnostic [100].

f) Gourme :

En raison de la possibilité d'évolution de gourme lorsque sévit une affection respiratoire virale, il convient de replacer ici cette affection streptococcique, qui peut se rencontrer seule mais aussi associée à la grippe dont elle peut masquer le tableau clinique.

⁂

PRONOSTIC

I. — PRONOSTIC MEDICAL

Le pronostic médical est relativement bénin lors de grippe équine pure. La grippe, dans sa forme pure, est parfois inapparente, parfois cliniquement exprimée (hyperthermie - état typhique - trachéo-bronchite catarrhale avec jetage et toux); son évolution complète dure un mois environ, mais la guérison peut survenir en 10 jours à l'aide d'une thérapeutique énergique. Certes, des incidents sont remarqués (bronchite chronique, emphysème pulmonaire, insuffisance myocardique etc...), mais la mortalité est très faible.

Dans ses formes compliquées, la grippe est beaucoup plus sévère; des infections bactériennes secondaires se manifestent et peuvent atteindre jusqu'à 45 % de l'effectif; la mortalité peut s'élever jusqu'à 6 % de ces cas. Le pronostic est donc alors beaucoup plus sévère, d'autant que les lésions, parfois graves, qui subsistent, entravent considérablement la convalescence des malades.

II. — PRONOSTIC ECONOMIQUE

Le pronostic économique, lors de grippe équine, est toujours grave. La contagiosité de cette affection est très importante; en effet, les conditions d'utilisation du cheval de course permettent une dissémination très rapide de la grippe, aussi bien sur les terrains d'entraînement que sur les champs de courses; les chevaux se retrouvent nombreux, tous les matins, sur les pistes d'entraînement et les possibilités de propagation d'épidémie sont importantes. Il en est de même sur les hippodromes où les chevaux se côtoient, avant, pendant et après les courses, et où les stalles et les boxes sont parfois utilisés pour loger successivement plusieurs animaux au cours d'une même réunion.

A titre indicatif, il convient de citer que plus de 3 200 chevaux sont entraînés dans le centre de Chantilly-Lamorlaye-Gouvieux, et plus de 2 300 dans celui de Maisons-Laffite — sans parler des centres d'entraînement de province, et il ne s'agit là que des galopeurs ! — Pour les trotteurs, le problème est exactement le même.

En ce qui concerne les champs de courses, on peut citer que les réunions hippiques parisiennes, qui comptent chacune 7, 8 ou 9 épreuves, rassemblent parfois jusqu'à près de 150 chevaux...

Outre sa grande contagiosité, la gravité économique de la grippe est due aussi à la longueur de la convalescence : elle interromp l'entraînement pendant 1 à 2 mois, et jusqu'à 6 mois dans certains cas, c'est dire l'incidence qu'elle peut avoir sur la carrière de certains chevaux, lorsqu'elle sévit en pleine saison de courses.

D'autre part, en raison des séquelles qui peuvent subsister longtemps après l'évolution de la maladie, on assiste aussi à des contre-performances répétées chez certains sujets qui ne retrouvent parfois jamais les qualités qui étaient les leurs avant d'être affectés par la grippe.

⁂

TRAITEMENT

Le traitement de la grippe équine est à la fois hygiénique et médical.

I. — TRAITEMENT HYGIENIQUE

Lorsqu'une épidémie de grippe s'est déclarée dans un effectif, il convient de mettre immédiatement au repos, dans une atmosphère saine et aérée, tous les chevaux, malades ou non.

Une alimentation appétente et facile à digérer leur sera proposée, ainsi qu'une eau de boisson fraîche, qui sera laissée en permanence à leur disposition.

Il faudra, de plus, couvrir les chevaux qui manifestent des signes de fièvre.

II. — TRAITEMENT MEDICAL

1) **Traitement spécifique :**

Le sérum hyper-immun antigrippal pourrait être utilisé à la dose de 50 ml par jour, par voie intra-musculaire ou sous-cutanée [9].

2) **Traitement para-spécifique :**

- *Huiles essentielles :*

L'aérosolisation de mélanges complexes d'huiles essentielles a des effets thérapeutiques expectorants et microbicides, accentués par les propriétés virucides de certains des constituants utilisés. Il s'agit d'essences de thym, de citron, d'origan, de pin, de cannelier, de menthe, d'eucalyptus auxquelles on ajoute camphre, bornéol, terpine, thymol, terpinéol, benzoate de benzyle et acétate de bornyle.

Ce traitement est effectué pendant 5 jours à raison d'une aérosolisation de 15 minutes par jour.

Du point de vue expérimental, il semble que l'utilisation de telles substances permettent, selon les associations réalisées, soit une réduction du titre hémagglutinant de la culture virale sur embryon de poulet, soit même une inactivation totale du virus [9].

- *Vaccin polyvalent inactivé :*

L'utilisation par voie intra-musculaire de vaccin antigrippal polyvalent inactivé, en association avec des antibiotiques et des cortico-

stéroïdes, permet de réduire la période de toux à 5 jours environ, lorsque ce traitement est administré très tôt au cours de l'évolution clinique [70].

• *Chlorhydrate de 1 - Adamantanamine :*

Les virus Influenzae A/Equi/1 et A/Equi/2 sont très sensibles à l'action antivirale du chlorhydrate de 1-Adamantanamine. Des essais pratiqués sur des virus en cultures sont très probants. De plus, une expérience a été réalisée sur des chevaux indemnes qui ont reçu 20 mg par kg de Chlorhydrate de 1-Adamantanamine, 2 fois par jour, pendant 11 jours et qui ont été infectés au deuxième jour du traitement avec du virus A/Equi/2 par voie intra-nasale ; le virus, chez la plupart d'entre eux, n'a pas pu être réisolé et aucune réponse primaire en anticorps n'a été mise en évidence; plus tard, une injection de virus inactivé a provoqué une réponse secondaire en anticorps indiquant bien que tous les chevaux avaient été infectés lors de la première inoculation [22].

Il semble donc que l'action antivirale du Chlorhydrate de 1-Adamantanamine puisse être utilisée dans le traitement de la grippe équine.

3) **Traitement symptomatique :**

• *Tonicardiques :*

En raison des fréquentes complications cardiaques qui peuvent survenir, l'emploi des tonicardiaques est indiqué; on peut employer par exemple, la caféïne (à la dose de 1 g) ou l'alcool camphré (à la dose de 5 g).

• *Fébrifuges :*

— l'aspirine associée au phénergan (100 parties pour 1 partie) peut être utilisée à la dose de 15 g;

— le salicylate de soude, à la dose de 1 g.

• *Vitamine A :*

La vitamine A comme protecteur des épithélium, sera aussi employée avec profit.

• *Antitussifs.*

4) **Traitement des complications :**

Le traitement des complications est important en raison de leur fréquence au cours de l'évolution de la grippe.

• *Antiseptiques généraux :*

Formol : utilisé par voie intra-veineuse, à raison de 2 à 5 ml d'une solution à 20 % additionnée de 20 ml de soluté isotonique de chlorure de sodium;

Novarsénobenzol : utilisé par voie intra-veineuse, à la dose de 3 à 5 g environ, répétée à 3 à 5 jours d'intervalle selon les effets obtenus.

• *Antibiothérapie générale :*

Les antibiotiques sont utilisés en fonction des renseignements fournis par l'antibiogramme réalisé. Pénicilline, Streptomycine, Sultirène et Chloramphénicol sont le plus couramment employés.

Au cours de l'épidémie de grippe que nous avons observée, les complications, dues à un Streptocoque gourmeux, ont été traitées par une association Pénicilline-Streptomycine (5 millions U.I. — 5 g) administrée pendant plusieurs jours (5 jours au minimum).

• *Soins locaux :*

Lors d'évolution d'abcès (notamment d'abcès de gourme), les meilleurs résultats sont obtenus par l'application de soins locaux : débridement, vidange, antisepsie locale par tamponnements ou irrigations.

⁂

PROPHYLAXIE

Le problème de la prophylaxie de la grippe équine est important. La facilité de contagion due au grandes quantités de virus répandues dans le milieu extérieur, par les malades, et à la virulence élevée de l'agent viral, l'extension rapide de la maladie favorisée par le mode d'utilisation des chevaux de sport rendent nécessaire la mise en place d'une prophylaxie soigneuse.

En ce qui concerne le domaine des courses, les Sociétés Mères ont compris l'importance d'une telle action préventive et ont rendu la vaccination obligatoire pour les chevaux engagés dans des courses de galop (« plat » et « obstacle ») dès 1971, et pour les trotteurs depuis le 1er janvier 1974 (c'est là une sage mesure, d'autant que sur la plupart des hippodromes de province se déroulent des réunions mixtes permettant ainsi des contacts étroits entre galopeurs et trotteurs).

I. — PROPHYLAXIE SANITAIRE

La prophylaxie sanitaire de la grippe équine est très difficile à mettre en œuvre : elle est une entrave considérable à l'utilisation des chevaux de sport et n'est vraiment réalisable que dans des élevages isolés. Elle vise surtout à éviter les contacts entre les chevaux sains et les chevaux infectés.

La pulvérisation d'huiles essentielles sous forme d'aérosols dans les locaux non contaminés voisinant avec des écuries infectées permettrait également de réduire l'extension de la grippe.

II. — PROPHYLAXIE MEDICALE

La prophylaxie médicale est la seule qui puisse permettre de lutter contre l'extension de la grippe. Elle repose sur la vaccination des chevaux qui doit être aussi répandue que possible, afin d'assurer une protection efficace de l'effectif équin.

1) **Les vaccins :**

a) Composition des vaccins :

Il y a actuellement dans le monde deux types de virus responsables de la grippe équine : A/Equi/1 et A/Equi/2. Les vaccins préparés contiennent donc des virus de chacun de ces deux types;

cependant, commme on pense généralement que l'immunisation par des souches locales protège mieux les animaux que l'immunisation par d'autres souches du même type, il est incorporé aux vaccins des souches de virus grippaux, responsables d'épidémies dans les aires géographiques où ils seront employés.

Ainsi ont été utilisées, par exemple, les souches : A/Equi/2/France/3/65, A/Equi/2/Milford/64, en plus des souches classiques A/Equi/1/Prague/56 et A/Equi/2/Miami/63.

D'autres souches sont parfois incorporées également : par exemple, la souche humaine A/PR/8; cela permet d'accroître le spectre immunologique du vaccin [38].

L'inactivation des vaccins est faite soit par le formol [99], soit par l'éther, en présence d'un détergent [38]; l'utilisation de solvants des lipides permet une désintégration des particules virales, libérant ainsi des fragments de ribonucléoprotéine, des sous-unités hémagglutinantes et la neuraminidase, ce qui accroît le spectre antigénique.

Des adjuvants de l'immunité sont ajoutés aux préparations : hydroxide d'alumine ou excipients huileux; ils permettent d'augmenter la réponse immunitaire; les excipients huileux sont à l'origine de réactions locales, parfois sérieuses, surtout chez les chevaux de sang. Ainsi, certains vaccins ont été à l'origine d'accidents se répétant à la fréquence de 1 pour 4 000 selon les dires du laboratoire fabricant.

b) Immunité post-vaccinale :

Diverses études ont été faites sur l'évolution de l'immunité antigrippale post-vaccinale du cheval. Lucam [65] a notamment remarqué que quelle que soit l'efficacité des vaccins, les variations des taux d'anticorps inhibant l'hémagglutination et d'anticorps neutralisants sont superposables; l'immunité maximale est atteinte après la seconde vaccination, les injections ultérieures n'augmentant que la durée de cette immunité. Il semble également que la durée de l'immunité après la première injection vaccinale dépende de son taux maximal — atteint après 8 à 15 jours — mais ne dépasse jamais 4 à 6 semaines. Une immunité solide et durable n'est acquise qu'au bout de 1 an, soit après 3 injections vaccinales au moins, les deux premières étant espacées de quelques semaines à quelques mois. Des rappels annuels sont alors nécessaires pour entretenir l'état d'immunité.

Le contrôle de l'efficacité pose des problèmes; en effet, on ne peut pas se baser sur le seul taux des anticorps circulants pour mesurer l'immunité d'un individu. Au cours de l'épidémie de grippe que nous avons pu observer, ce fait a été confirmé, puisque des che-

vaux, dont on était sûr qu'ils avaient été vaccinés et qui possédaient des anticorps à des taux parfois assez élevés, ont été malades. Cependant, il semble que l'on puisse considérer qu'un animal dont le taux d'anticorps dépasse 1/40 bénéficie d'un certain état d'immunité [38].

Le meilleur moyen de contrôler l'efficacité d'un vaccin chez un individu donné est l'inoculation de virus grippal sur la muqueuse pituitaire dans le but de rechercher soit l'apparition de signes cliniques, soit la multiplication locale du virus d'épreuve.

Sur une population, la meilleure méthode de contrôle des vaccins est l'étude statistique des taux d'anticorps circulants (recherche des anticorps inhibant l'hémagglutination) en utilisant, pour cela, la réponse sérologique provoquée par une seconde vaccination — la réponse primaire est, en effet, trop sujette à des variations individuelles pour pouvoir être utilisée.

2) **Vaccination :**

a) Réalisation de la vaccination :

Tous les chevaux peuvent et devraient être vaccinés. Les règlements des Sociétés de Courses exigent que les chevaux participant à des épreuves publiques soient vaccinés. Cependant, la meilleure solution consiste à vacciner les poulains au haras, au moment du sevrage (deux injections à un mois d'intervalle) et à pratiquer le premier rappel au bout de six mois et un second rappel six mois plus tard encore, lorsque les yearlings sont arrivés dans les centres d'entraînement. Par la suite, les autres rappels seront effectués tous les ans à une époque fixée, en réalité, par le programme de courses de chaque animal; pour les chevaux de « plat », par exemple, la meilleure période est l'hiver.

Au haras, poulinières et étalons seront également vaccinés avec profit.

D'un point de vue pratique, il semble que l'injection doive être faite au niveau de l'encolure; en effet, le poitrail, lieu de draînage aisé, certes, en cas d'abcès ou d'œdème, est une région dont les tissus ont un caractère réactionnel intense [83]. La voie à utiliser est la voie sous-cutanée ou la voie intramusculaire selon l'excipient du vaccin. Chaque laboratoire fabricant donne tous renseignements à ce sujet.

b) Efficacité de la vaccination :

La vaccination antigrippale est, sans aucun doute, efficace. Il n'est, pour illustrer ce fait, que de constater la régression de la grippe dans les effectifs de Pur-Sang depuis que la vaccination a été rendue

obligatoire; pourtant, l'atteinte importante des trotteurs, notamment en 1973, était là pour témoigner de la grande diffusion du virus grippal.

Il y a cependant des échecs de vaccination. Celle-ci, en effet, est à l'origine de l'apparition d'un taux d'anticorps qui varie selon les chevaux et qui peut même être considérée comme nul parfois. LUCAM et coll. ont remarqué que le taux des anticorps dus à la valence A1/Prague du vaccin était plus important que ceux dus à la valence A2/Miami. Ils ont noté d'autre part, que les chevaux vaccinés, qui possédaient des anticorps antigrippaux, se comportaient différemment des témoins lors des épreuves virulentes dont ils ont été l'objet dans le cadre de leurs recherches sur la grippe. Si tous les chevaux vaccinés ont fait la maladie clinique, les symptômes étaient cependant diminués dans leur fréquence et leur intensité; les lésions étaient toujours moins graves car les inflammations pulmonaires de type exsudatif étaient plus rares, moins marquées et tendaient même à disparaître lorsque le taux des anticorps était suffisant; enfin, la détection de virus sur la muqueuse pituitaire était beaucoup plus difficile.

Nous avons pu pour notre part, observer que les chevaux vaccinés qui étaient néanmoins malades n'étaient jamais affectés par une sortie de germes secondaires, même dans un effectif où ces complications étaient fréquentes.

⁂

CONCLUSION

La grippe équine est une affection importante du point de vue médical, économique et hygiénique.

Les épidémies qui ont sévi depuis un certain nombre d'années en France et dans le monde ont permis, à cause de leurs graves conséquences, d'éveiller l'attention. Actuellement, de nombreux chercheurs et cliniciens se penchent sur les problèmes qu'elle pose, afin de la mieux connaître et de lutter plus efficacement contre elle; des mesures sages ont déjà été prises. Il y va de l'expansion du cheval de sport, de cet athlète magnifique et fragile, qui vit par la passion des hommes, seul représentant aujourd'hui, d'une espèce naguère encore si florissante, dont on puisse considérer l'avenir avec sérénité.

Vu : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

Professeur BERTHELON.

Vu : Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire

Professeur LAUTIÉ.

Vu : Le Président de la Thèse

Professeur ARMENGAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Toulouse, le 21-5-1974

Le Président
de l'Université Paul-Sabatier

Professeur LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ackermann (O.) et Tiefenbach (B.). — Experience with Prevacun for the Immunization of horses against equine influenza (shipping fever of horses). *Blue Book vet. Prof.*, 1968, **15**, 7-14.

[2] Akiyama (Y.), Kumanomido (T.), Hirasawa (K.), Okuda (Y.) et Tabuchi (E.). — Studies on the outbreak of equine influenza in Japan in 1971 : conditions of the outbreak and an investigation of the haemagglutination inhibiting antibody. Experimental Reports of Equine Health Laboratory, 1972, 9, 10-28.

[3] Alford (R. H.), Kasel (J. A.), Lehrich (J. R.) et Knight (V.). — Human responses to experimental infection with Influenza A/Equi/2 virus. *Am. J. Epidem.*, 1967, **86**, 185-192.

[4] Aymard-Henry (M.). — Relations entre grippes humaine et animale. *Econom. Med. anim.*, 1972, **13** (1), 13-26.

[5] Bachmann (P. A.), Hartl (G.), Thein (P.), Bibrack (B.) et Mayr (A.). — Über das Vorkommen und die Verbreitung von Virusarten beim Pferd in der Bundesrepublik Deutschland, die bei respiratorischen Erkrankungen mitbeteiligt sein können. *Zbl. Vet. Med.*, 1972, **19 B** (10), 801-813.

[6] Beardmore (W. B.) et Jones (K. V.). — *Appl. Microbiol.*, 1968, **16**, 563.

[7] Berlin (B. S.), Mc Queen (J. L.), Minuse (E.) et Davenport (F. M.). — A method for increasing the sensitivity of the haemagglutination - inhibition test with equine influenza virus. *Virology*, 1963, **21**, 665-666.

[6] Berthelon (M.) et Rampin (D.). — Evolution d'une enzootie de grippe équine par le virus de type A/Equi/1 dans un élevage de Pur-Sang Anglais. *Rev. Méd. Vét.*, 1972, **123**, 3, 293-304.

[9] Bertrand (C.). — Une enzootie de grippe équine à virus A_2/Equi/Miami/63 dans la région lyonnaise. *Thèse Méd. Vét.*, Lyon, 1968.

[10] Beveridge (W. I. B.) et Rose (M. A.). — Influenza in Horses : persistence of Antibody mesured by three methods. *Br. vet. J.*, 1967, **123**, 8-13.

[11] Blaskovic (D.), Szanto (J.), Kapitancik (B.), Lesso (J.), Sackovick (V.) et Skarda (R.). — Experimental pathogenesis of A/Equi/1 influenza virus infection in horses. *Acta. virol.*, Prague, 1966, **10**, 513-520.

[12] Bohm (H. O.) et Panjevic (D.). — Zur Immunisierung gegen die Pferdeinfluenza. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.*, 1968, **19**, 392-395.

[13] Bonaduce (A.), Compagnucci (M.) et Martone (F.). — Isolamento e identificazione di ceppi influenzali dagli equini. *Atti Soc. It. Sc. Vet.*, 1967, **21**, 776-777.

[14] Bonaduce (A.), Martone (F.), Bonaduce (D.) et Compagnucci (M.). — Influenza del cavallo da Myxovirus influenzae tipo B. *Boll. Ist. sieroter.* Milan, 1971, **50**, 5, 380-394.

[15] Brander (G. C.), Steet (B. K.) et Mann (G.). — Equine influenza virus vaccine. *Vet Rec.*, 1965, **77**, 548-549.

[16] Brion (A.). — La grippe chez le cheval. *Econom. Med. anim.*, 1967, **8**, (5), 316-323.

[17] Brion (A.), Fontaine (M.), Cateigne (G.) et Benazet (P.). — La grippe du cheval; enquêtes sérologiques dans les effectifs équins de la région parisienne. *Rec. Méd. Vét.*, 1964, **139** (1), 5-21.

[18] Brion (A.), Fontaine (M.), Cateigne (G.), Fontaine (M. P.) et Moraillon (R.). — Grippe équine; caractérisation de virus grippaux isolés en 1965. *Bull. Acad. Vét.*, 1966, **39**, 155-163.

[19] Brion (A.), Fontaine (M.), Fontaine (M. P.) et Moraillon (R.). — La grippe du cheval; enzooties de 1965 en France. *Rec. Méd. Vét.*, 1966, **142** (4), 269-279.

[20] Bryans (J. T.), Doll (E. R.), Wilson (J. C.) et Mc Collum (W. H.). — Immunisation for equine influenza. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1966, **148**, 413-417.

[21] Bryans (J. T.), Doll (E. R.), Wilson (J. C.) et Zent (W. W.). — Epizootiologic features of diseases caused by Myxovirus Influenza A equine. *Am. J. Vet. Res.*, 1967, **28**, 9-17.

[22] Bryans (J. T.), Zent (W. W.), Grunert (R. R.) et Boughton (D. C.). — 1-Adamantanamine hydrochloride prophylaxis for experimentally induced A/Equine 2 influenza virus infection. *Nature, Lond.*, 1967, **212**, 1542-1544.

[23] Byrne (R. J.), Lee Quan (A.) et Kaschula (V. R.). — Responses of Horses to a Neurotropic Strain of Equine Influenza Virus. *Am. J. Vet. Res.*, 1958, **19**, 655-660.

[24] Cateigne (G.). — Rôle éventuel des inhibiteurs non spécifiques dans l'épidémiologie de la grippe. *Econom. Méd. anim.*, 1972, **13**, 1, 27-35.

[25] Ceccarelli (A.) et Seimenis (A.). — Effetto della irradiazione ultra-violetta su alcune proprieta'dei virus influenzali equini. *Zooprofilassi*, 1969, **24**, 255-261.

[26] Cottereau (P.) et Petermann (H. G.). — Vaccination du cheval contre la grippe équine à l'aide d'un vaccin inactivé polyvalent. *Rev. Méd. Vét.*, 1969, **120**, 1, 17-29.

[27] Cottereau (P.), Petermann (H. G.), Fayet (M. T.), Papageorgiou (C.), Valette (L.) et Vicaria (J. M.). — Vaccination du cheval contre la grippe équine à l'aide d'un vaccin inactivé polyvalent. *Bull. Acad. Vét.*, 1969, **42** (4), 141-146.

[28] Cottereau (P.), Proy (J. C.), Sohier (R.) et Henry (M.). — Epizootie de grippe équine en France - années 1965-67 - Etude virologique. *Bull. Acad. Vét.*, 1967, **40**, 427-430.

[29] Cvetnic (S.). — Inhibitori hemaglutinacije virusa influence A_2, A_1-Equi i Parainfluence 3 u psecim serumina. *Vet. Arh.*, 1969, **39**, 57-61.

[30] Davenport (F. M.), Hennessy (A. V.), Drescher (J.) et Webster (R. G.). — Analytical serological and clinical experiences with the haemagglutinating subunits of Influenza A virus. Celular Biology of Myxovirus Infections, Ciba Foundation Symposium; Churchill ed., Londres 1964, 272-299.

[31] De Meio (J. L.), Gutekunst (D. E.), Beiler (J. M.), Paton (I. M.) et De Sanctis (A. N.). — The evaluation of an experimental bivalent equine influenza virus vaccine. *J. Am. vet. med. Ass.*, 1969, **155**, 278-281.

[32] Ditchfield (J.), Mc Pherson (L. W.) et Zbitnew (A.). — Upper respirarory disease in thouroughbred horses : studies of its viral etiology in the Toronto area 1960 to 1963. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.*, 1965, **29**, 18-22.

[33] Drescher (J.) et Weidauer (D.). — Antigenic analysis of the hemagglutinating subunits of the animal influenza virus strains A/Equine 2/Milford/2/63, A/Equine 2/Miami/1/63 and A/Duck/England/62. *J. Immun.*, 1969, **102**, 1050-1057.

[34] Doll (E. R.). — Equine Influenza. Equine Medicine and Surgery, American Veterinary Publications, Wheaton, 1re éd., 1963, 152-153.

[35] Fazekas De Saint-Groth (S.) et Webster (R. G.). — The antibody response. Cellular Biology of Myxovirus infections, Londres, 1964, 246-271.

[36] Fontaine (M.). — Les affections respiratoires virales du cheval. Conférence donnée à l'E.N.V. d'Alfort, le 26 janvier 1965.

[37] Fontaine (M.). — Les affections respiratoires virales du cheval. Actes de la conférence nationale des vétérinaires spécialistes du cheval; 1er trimestre 1965.

[38] Fontaine (M.). — Grippe du cheval. *Pratique vétérinaire Equine*, 1971, **3**, 1, 9-18.

[39] Fontaine (M. P.). — A propos du diagnostic sérologique de la grippe équine. *Organe officiel de la société de pathologie humaine et animale comparée de Marseille*, 1969, **1**, 3-4, 85-87.

[40] Fontaine (M. P.). — Mesure des anticorps neutralisants dans le mucus nasal du cheval. *Econom. Méd. Anim.*, 1972, **13**, 1, 65-69.

[41] Fleming (R. D.). — Human virus vaccine effective against equine influenza. *Vet. Med.*, 1963, **58**, 893.

[42] Gerber (H.). — Influenza A/Equi-2 in der Schweiz 1965 - III Symptomatologie - 3 Hämatologie und Klinische chemie. *Zbl. Veter. Med.*, 1966, **13 B** (6), 528-538.

[43] Gerber (H.). — Clinical features, sequelae und epidemiology of equine influenza. *Proc. 2nd int. Conf. Equine Infect. Dis.*, Paris, 1969, 63-80.

[44] Gerber (H.), Burki (F.), Lohrer (J.) et Paccaud (M. F.). — Influenza A/Equi 2 in der Schweiz 1965. - II Epizootologie. *Zbl. Veter. Med.*, 1966, **13 B** (5), 427-437.

[45] Gerber (H.) et Lohrer (J.). — Influenza A/Equi 2 in der Schweiz 1965 - III Symptomatologie - 1 Reine Virusinfektion. *Zbl. Veter. Med.*, 1966, **13 B** (5), 438-450.

[46] GERBER (H.) et LOHRER (J.). — Influenza A/Equi 2 in der Schweiz 1965 - III - Symptomatologie - 2 Komplikationen, Folgekrankheiten und pathologish-anatomische Befunde. *Zbl. Veter. Med. Med.*, 1966, **13 B** (6), 517-527.

[47] HALTERMAN (L. G.) et MC QUEEN (J. L.). — A serologic study of equine influenza. *J. Am. vet. med. Ass.*, 1968, **153**, 1069-1073.

[48] IVANOVA (G. A.), LIKHACHEV (N. V.), OSIDZE (N. G.) et SYURIN (V. N.). — [La grippe équine]. Veterinariya, Moscow, 1970, **8**, 41-44.

[49] JENSEN (K.). — Diagnosis of mixed infections with myxovirus influenzae A/Equi 2 and herpse virus Equi 1 among Danish stud horses. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 1973, **14**, 2, 205-218.

[50] JOANOVIC (V.). — Treatment of horses affected with influenza in Yugoslavia. *Vetserum*, 1968, **16**, 562-568.

[51] JOUBERT (L.), GARRIGUE (G.), MAITRE (R.) et OUDAR (J.). — Une enzootie de grippe équine à virus A 2/Equi/Miami/63 dans la région lyonnaise. *Bull. Soc. Sci. Vét. et de Méd. Comparée, Lyon*, 1967, **69** (5), 381-390.

[52] KAPLAN (M.) et BEVERIDGE (W. I. B.). — Who corrdinated research on the role of animals in influenza epidemiology. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1972, **47**, 439-443.

[53] KAPLAN (M. M.) et PAYNE (A. M.). — Serological survey in animals for type A influenza in relation to the 1957 Pandemie. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1959, **26**, 465-486.

[54] KASEL (J. A.), ALFORD (R. H.), KNIGHT (V.), WADDEL (G. H.) et SIGEL (M. M.). — Eperimental infection of human volunteers with equine influenza virus. *Nature*, 1965, **206**, 41-43.

[55] KASEL (J. A.), BYRNE (R. S.) et HARVEY (E. W.). — Experimental human B influenza virus infection in chincoteague ponies. *Nature*, 1968, **219**, 968-969.

[56] KASEL (J. A.), FULK (R. V.) et COUCH (R. B.). — Antigenic relationship between the equine and the Hong-Kong human variant of influenza Type A_2 virus. *J. Immun.*, 1969, **102**, 530-532.

[57] KILBOURNE (E. D.). — Recombination of influenza A viruses of human and animal origin. *Science*, 1968, **160**, 74-75.

[58] KNOWLES (R. C.) et KING (H. C.). — The 1963 Equine Influenza Epizootic. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1963, **143**, 1108-1110.

[59] KUMANOMIDO (T.), OKUDA (Y.), AKIYAMA (Y.), HIRASAWA (K.) et TABUCHI (E.). — [Studies on the outbreak of equine influenza in Japan in 1971 : Virus isolation]. *Experimental Reports of Equine Health Laboratory*, 1972, **9**, 35-43.

[60] LANGER (P. H.). — Equine influenza : development of a new combination vaccine. *Vet. Med. small. Anim. Clin.*, 1966, **61**, 662-668.

[61] LANGLOIS (P.). — Sur la vaccination antigrippale du cheval. *Thèse Méd. Vét.*, Paris, 1969.

[62] LAUTIÉ (R.). — Cours E.N.V.T., 1970-1971.

[63] LAVER (W. G.) et WEBSTER (R. G.). — Studies on the origin of pandemic influenza III. Evidence implicating duck and equine influenza viruses as possible progenitors of the Hong-Kong strain of human influenza. *Virology*, 1973, **51**, 2, 383-391.

[64] LESCURE (F.). — Cours E.N.V.T., 1971-1972.

[65] LUCAM (F.), PEILLON (M.), DANNACHER (G.), COUDERT (M.) et FEDIDA (M.). — Evolution de l'immunité antigrippale post-vaccinale du cheval, appréciée en fonction de la cinétique des anticorps. *Rev. Méd. Vét.*, 1972, **35**, 12, 1505-1515.

[66] MC QUEEN (J. L.), DAVENPORT (F. M.), KEERAN (R. J.) et DAWSON (H. A.). — Studies of equine influenza in Michigan, 1963. II Epizootiology. *Am. J. Epidem.*, 1966, **83**, 280-286.

[67] MC QUEEN (J. L.), DAVENPORT (F. M.) et MINUSE (E.). — Studies of equine influenza in Michigan, 1963. I Etiology. *Am. J. Epidem.*, 1966, **83**, 271-279.

[68] MC QUEEN (J. L.), KAYE (H. S.), COLEMAN (M. T.) et DOWDLE (W. R.). — Immunology of equine influenza. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1969, **155**, 265-271.

[69] MAESS (J.) et MUSSGAY (M.). — Die antigene Potenz von Pferdeinfluenza-Vakzinen : Vergleich zwischen einem aus Virus-spaltprodukten hergestellten Impfstoff und Kommerziellen Vakzinen. *Zentbl. Vet. Med.*, 1969, **166**, 404-413.

[70] MANNERS (C. I.). — The use of polyvalent inactived vaccine therapeutically against equine influenza. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1967, **151**, 1609-1610.

[71] MARTONE (F.), BONADUCE (D.), GATTI (A.) et PALOMBA (E.). — Ricerche sullo spettro emagglutinante di Myxovirus influenzae (ceppi umani, equini, suini et aviari). *Atti della Societa Italiana delle Scienze Veterinarie*, 1972, **26**, 526-529.

[72] MASUREL (N.) et MULDER (J.). — Studies on the content of antibodies for equine influenza viruses in human sera. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1966, **34**, 885-893.

[73] MATEEV (M.), LYUTSKANOV (D.), NIKOLOVA (Z.), CHENCHEV (I.) et TSONEV (T. S.). — [Equine influenza caused by A2/Hong-Kong virus in Bulgaria]. *Vet. Sbir.*, Sofia, 1970, **67**, 6, 3-6.

[74] MAYR (A.), PETTE (J.) et PAPE (J).. — Der Seuchenhafte Hoppegartener Husten in R.D.A. in 1965. *Tier. Umsh.*, 1966, **21**, 281-294.

[75-76] MENASE (I.), SIEMENIS (A.), MYRESIOTIS (A.) et SKYRIANOS (G.). — [Investigations on equine influenza in Greece. First description of the disease, and isolation and identification of the infectious agent]. *Kteniatrika Nea*, Thessaloniki, 1970, **2**, 15-21.

[77] MONTERRIN (Y.). — Les grippes du cheval. *Thèse Méd. Vét.*, Paris, 1963.

[78] MORAILLON (R.). — Relations entre la grippe de l'homme et la grippe du cheval. *Sté Méd., Paris*, 1970, **5**, 38-50.

[79] PACCAUD (M. F.). — Rapports entre les structures et les variations antigéniques des Myxovirus influenzae. Acquisitions récentes. *Econom. Méd. anim.*, 1972, **13**, 1, 3-12.

[80] PACCAUD (M. F.), BURKI (F.) et GERBER (H.). — Influenza A/Equi/2 in der Schweiz 1965 - I Atiologie. *Zbl. Veter. Med.*, 1966. **13 B** (5), 417-426.

[81] PASCHALERI-PAPADOPOULO (E.), PAPADOPOULOS (O.), BURKI (F.), NALBANTIS (E.), ZOGRAPHOPOULOS (T.) et GIANNAKOULAS (D.). — [An outbreak of equine A_2 influenza in North-Eastern Greece]. *Kteniatrika Nea*, Thessaloniki, 1970, **2**, 22-23.

[82] PEREIRA (H. G.), TAKIMOTO (S.), PIEGAS (N. S.) et RIBEIRO DO VALLE (L. A.). — Antigenic variation of equine (Heq 1 et Neq 2) influenza virus. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1972, **47**, 465-469.

[83] PERTUIS (R.) et LANGLOIS (P.). — La vaccination antigrippale du cheval. Q. S. BELLON, 1968, **3**, 9, V 103 - V 108.

[84] PETERMANN (H. G.) et STELLMANN (C.). — Note sur le contrôle du vaccin contre la grippe équine sur animaux de laboratoire et interprétation statistique des résultats. *Econom. Méd. anim.*, 1972, **13**, 1, 45-56.

[85] PETTE (J.) et TEUFEL (P.). — Züchtung des Pferdeinfluenza. - Virus in Gewebekulturen (Vorläufige Mitteilung). *Berl. Münch. Tierarztl. Wschr.*, 1966, **79**, 473-474.

[86] PETTE (J.), TEUFEL (P.) et ZELLER (R.). — Erfahrungen bei der Isolierung und Charakterisierung von Pferdeinfluenza-Virus. *Berl. Münch. Tierarztl Wschr.*, 1967, **80**, 325-328.

[87] POPOVICI (V.) et HIASTRU (F.). — Cercetari privind infectiile cu virusurile influentei la cal. *Lucrarile Institutului de Cercetari Veterinare si Biopreparate « Pasteur »*, 1971, **7**, 1, 97-113.

[88] PRESSLER (K.). — Serologische Untersuchugen nach Pferdeinfluenza-schutzimpfung. II Die Reimmunisierung 1 Jahr nach Erstimpfung. *Zentbl. Vet. Med.*, 1970, **17 B**, 1003-1009.

[89] PRUNET (P.). — Données récentes en virologie. Q. S. BELLON, 1965, **1** 2, 98.

[90] PRUNET (P.). — Données récentes en virologie (suite). Q. S. BELLON, 1965 **16**, 3, 162-171.

[91] RASMUSSEN (P. G.). — Epizootiologiske undersogelser over nogle respiratoriske virus infektioner (Herpes equi, Influenza A/Equi/1, Equi/2 og Parainfluenza 3 virus) hos danske stutteriheste. *Nord. Vet. Med.*, 1968, **20**, 1-8.

[92] REGULARD (P.), CATEIGNE (G.), THIBON (M.), LABERT (D.) et GIRARD (O.). — Quelques remarques sur une épidémie de grippe équine qui sévit en décembre 1965 à l'annexe de l'Institut Pasteur de Garches. *Bull. Acad. Vét.*, 1966, **39**, 283-287.

[93] REDAELLI (G.). — Action immunisante du « Prevacun » contre les agents pathogènes de l'influenza du cheval. *Cahiers Bleus Vétérinaires*, 1970, **18**, 12-13.

[94] ROMVARY (J.), TAKATSY (G.) et FARKAS (E.). — Serological evidence of the incidence of influenza equine A_2 virus infections among horses in Hungary. *Acta. Microbiol. hung.*, 1965, **12**, 289-294.

[95] Rose (M. A.). — Serological studies with equine influenza viruses. *Br. vet. J.*, 1966, **122**, 435-442.

[96] Rose (M. A.), Round (M. C.) et Beveridge (W. I. B.). — Influenza in horses and donkeys in Britain, 1969, *Vet. Rec.*, 1970, **86**, 768-769.

[97] Rouse (B. T.). — Equine Influenza Immunisation. - The role of nasal antibody. - a review. *Aust. Vet. J.*, 1971, **47**, 146-148.

[98] Rouse (B. T.) et Ditchfield (W. J. B.). — The responses of Ponies to Myxovirus influenza A-Equi 2 : the protective effect of serum and nasal antibody against Experimental Challenge. *Res. Vet. Sci.*, 1970, **11**, 503-507.

[99] Schechmeister (I. L.), Aeschliman (T.) et Kammlade (W. G. Jr). — Use of sodium alginate adjuvant in immunization against equine influenza. *Am. J. Vet. Res.*, 1967, **28**, 1373-1378.

[100] Searl (R. C.). — Diagnosis and Prevention of equine respiratory diseases. *Vet. Med.-small Anim. Clin.*, 1967, **62**, 5, 426-433.

[101] Shope (R. E.). — *J. Exp. Med.*, 1931, **54**, 373.

[102] Shope (R. E.). — *Publ. Hlth. Rep.* (Wash.), 1958, **73**, 165-178.

[103] Sibalin (M.), Jacksch (W.), Potsch (F.) et Burki (F.). — Zwie Austrüche equiner Influenza des Typs A_2 in Osterreich. *Wiener Tierärztliche Monatschrift*, 1971, **58**, 12, 421-427.

[104] Slepuskin (A. N.), Pysina (T. V.), Gonsovsky (F. K.), Sazonov (A. A.), Isacenko (V. A.), Sokolova (N. N.), Polivanov (V. M.), Lvov (D. K.) et Zakstel'Skaja L. J.). — Haemagglutination-inhibiting activity to type A Influenza viruses in the sera of wild birds from the far east of the USSR. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1972, **47**, 527-530.

[105] Smirnova (G. A.) et Graf (I. A.). — [Comparison of the morphology of animal influenza viruses]. *Vopr. vet. Virus*, 1966, **2**, 211-216.

[106] Sobiech (T.) et Nowaki (J.). — Grypa koni wywolana przez wirus A_2 Hong-Kong. *Medycyna Weterynaryjna*, 1971, **27**, 3, 134-136.

[107] Somma Moreira (R. E)., Vallone (E. F.) et Tosi (H. C.). — [The influenza virus A/Equi/Uruguay/540/63 : I Agglutination of erythrocytes from various animals]. *Publ. trimest. Centro invest. Vet.* « *Miguel C. Rubino* », 1964, **2**, 1-2, 16-20.

[108] Somma Moreira (R. E.), Tosi (H. C.) et Vallone (E. F.). — [Studies on Influenza virus A/Equi/Uruguay/540/63 - II Enzymatic behaviour]. *Revta Fac. Cienc. vet.*, La Plata, 1966, **8**, 89-95.

[109] Tabuchi (E.), Kumanomido (T.), Hirasawa (K.), Okuda (Y.), Akiyama (Y.), Araki (S.) et Takeda (A.). — [Studies on the outbreak of equine influenza in Japan in 1971 : Haematological observations]. *Experimental Reports of Equine Health Laboratory*, 1972, **9**, 1-9.

[110] Teufel (P.). — Untersuchungen über die Züchtung von Influenza-A-equi-Virus in der Zellkultur. *Inaug. Diss. tierärztl. Fak., München*, 1968, p. 51.

[111] Thein (P.) et Bentele (B.). — Seroepizootologische Untersuchugen über die Verbreitung von Influenza A_2/Hong-Kong/1/68 und A/Equi 2/Miami/63 Infektionen in deutschen Pferdebeständen. *Zbl. Vet med.*, 1973, **20 B**, 2, 85-93.

[112] Todd (J. D.), Lief (F. S.) et Cohen (D.). — Experimental Infection of ponies with the Hong-Kong variant of human influenza virus. *Am. J. Epidem.*, 1970, **92**, 330-336.

[113] Tumova (B.) et Fedova (D.). — Propagation of type A Myxovirus influenza in diploid cell strain WI-38 : adaptation experiments with strains of human and animal origin. *Acta virol.*, Prague, 1968, **12**, 324-330.

[114] Tumova (B.) et Schild (G. C.). — Antigenic relationship between type A influenzaviruses of human, porcine, equine and avian origin. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1972, **47**, 453-460.

[115] Warburton (M. F.). — Grippe à virus B chez le cheval. Rapport O.M.S., réf. Z 2/180/11, juillet 1968.

[116] Webster (R. G.) et Laver (W. G.). — Preparation and proprieties of antibody directed specifically against the neuraminidase of Influenza-virus. *J. Immun.*, 1967, **99**, 49-55.

[117] Webster (R. G.) et Laver (W. G.). — The origin of pandemic influenza. *Bull. Wld. Hlth Org.*, 1972, **47**, 449-452.

[118] Wilson (J. C.). — Comparison of H. I. antibody response in horses vaccinated with vaccines prepared with A2/Equi/Alfort/65 and A2/Equi/Miami/63 influenza. *Cornell Vet.*, 1969, **59**, 29-34.

[119] W. H. O. Expert Committee on Influenza. — A revised system of nomenclature for influenza viruses. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1971, **54**, 1, 119-124.

[120] Zakopal (J.). — Hämogrammwerte und Spiegel der biochemischen Blutserum-Komponenten bei der Pferdegrippe. *Acta Univ. Agric. Fac. vet. Brno.*, 1967, **15**, 33-56.

[121] Zakstel'skaja (L. J.), Isacenko (V. A.), Osidze (N. G.), Timofeeva (C. C.), Slepuskin (A. N.) et Sokolova (N. N.). — Some observations on the circulation of influenzaviruses in domestic and wild birds. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1972, **47**, 497-501.

[122] Zardi (O.), Testi (B.), Pana (A.), Giorgi (R.), Venditti (G.), Fontanelli (G.) et Poma (A.). — Interdipendenza epidemiologica tra virus influenzali umani ed animali. *Zooprofilassi*, 1969, **24**, 2-3, 99-107.

Imprimerie d'Oc, 14, rue Idrac - Toulouse - 4150